

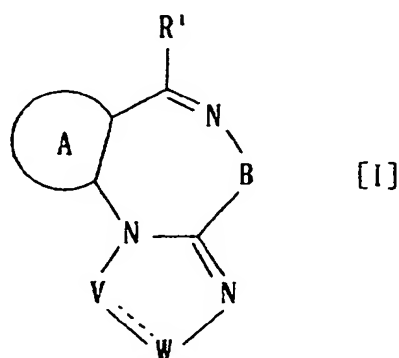


15

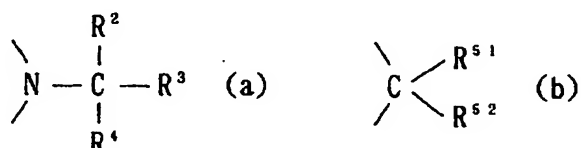
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, 487/14, 495/12, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/47622</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02016</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月11日(11.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/174268 1996年6月12日(12.06.96) JP 特願平9/95237 1997年3月28日(28.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 山本好久(YAMAMOTO, Yoshihisa)(JP/JP) 進藤順紀(SHIINDO, Masanori)(JP/JP) 中村 健(NAKAMURA, Takeshi)(JP/JP) 〒569-11 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: CYTOKINE PRODUCTION INHIBITORS, TRIAZEPINE COMPOUNDS, AND INTERMEDIATES THEREOF</p> <p>(54) 発明の名称 サイトカイン産生抑制薬、トリアゼピン化合物およびその中間体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="337 1213 649 1512"> <p>(I)</p> </div> <div data-bbox="792 1302 1023 1428"> <p>(a)</p> </div> <div data-bbox="1185 1323 1380 1407"> <p>(b)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), novel triazepine compounds, and intermediates for producing these triazepine compounds. The compounds (I) inhibit the production of cytokines such as IL-6, TNF-α, IL-8, IFNγ, IL-2 and GM-CSF and are useful as cytokine production inhibitors and antiinflammatory drugs. In formula (I), R¹ represents aryl or heteroaryl; B represents formula (a) or (b), (wherein R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, etc.; R⁴ represents hydrogen or halogeno, or R² and R⁴ may together form carbonyl; R³ represents lower alkoxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, -X-Y (wherein X represents -(CH₂)_m, -, -CO-, -COCH₂-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-, etc.; and Y represents halogeno, cycloalkyl, aryl or heteroaryl). etc.; R⁵¹ represents -NHCONHR⁵² etc.; and R⁵² represents hydrogen or -COOR⁵³); and A represents a benzene or thiophene ring.</p>		

(57) 要約

本発明は、一般式 [I]



〔式中、R¹ はアリール又はヘテロアリール；Bは式(a) 又は(b)；



R² は水素原子、水酸基、ハロゲン原子等、R⁴ は水素原子又はハロゲン原子、又はR² とR⁴ はカルボニル基を形成し；R³ は低級アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-X-Y {Xは-(CH₂)ₘ-, -CO-, -COCH₂-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -OCH₂-等；Yはハロゲン原子、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール} 等であり；R⁵¹は-NHCONHR⁵²等；R⁵²は水素原子又は-COOR⁵³；Aはベンゼン環又はチオフェン環である。〕により示される化合物を含有するサイトカイン産生抑制薬、新規トリアゼピン化合物、並びにそれらトリアゼピン化合物を製造するための中間体化合物に関する。一般式 [I] の化合物はIL-6、TNF-α、IL-8、IFNγ、IL-2、GM-CSF等のサイトカインの産生抑制作用を有し、サイトカイン産生抑制薬及び抗炎症薬として有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロベニア共和国
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CI	コート・ジボワール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

明 細 書

サイトカイン産生抑制薬、トリアゼピン化合物およびその中間体

技術分野

本発明は、トリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物を有効成分とするサイトカイン産生抑制薬、特にインターロイキン-6 (IL-6)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターロイキン-8 (IL-8)、インターロイキン-2 (IL-2)、インターフェロン γ (IFN γ) 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の産生抑制薬に関する。本発明はまたサイトカイン産生抑制作用を有する新規トリアゼピン化合物、並びにそれらトリアゼピン化合物を製造するのに有用な中間体化合物に関する。

背景技術

サイトカインは種々の細胞に作用して色々な生理活性を発揮する。例えば、サイトカインは免疫応答、炎症反応及び造血反応などの生体防御に重要な役割を果たしている。

しかし一方で、サイトカインの過剰産生が炎症性疾患、自己免疫疾患、ウィルス性疾患や癌などにおいて病因又は病態形成と密接に関係していることが報告されている。

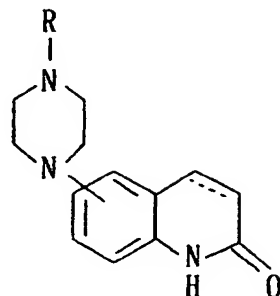
例えば、種々の炎症性疾患において、IFN γ 又はIL-2がT細胞を活性化し、IL-8が好中球を炎症部位に誘導し、TNF- α 、IL-6又はGM-CSFが炎症細胞を活性化し、これらの現象が単独、或いは総合的に病態を進行させていることが報告されている。

同様に、自己免疫疾患においては、IFN γ 又はIL-2をはじめとして多くのサイトカインが病態の進行に関与している。

故に効果的なサイトカイン産生抑制薬は炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療及び予防に重要であると考えられている。

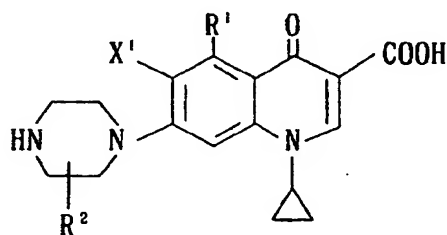
このような背景のもとに、IL-6及びTNF- α の産生抑制作用を併せ持つ化合物として特開平6-192094号公報に下記一般式で表されるカルボスチ

リル誘導体が開示されている。



〔式中、Rはフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるベンゾイル基を示す。カルボスチリル骨格の3位と4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕

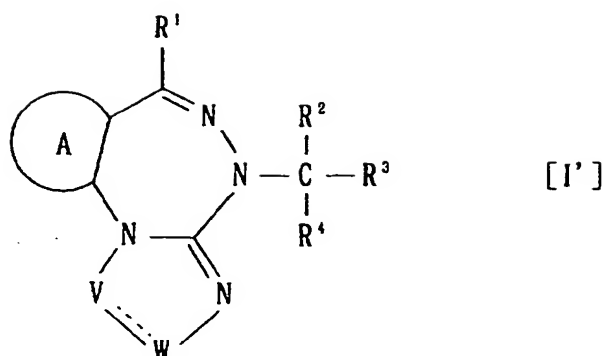
更に、特開平8-73453号公報には、TNF- α 、IL-6、IL-8及びIFN γ 産生抑制作用を併せ持つ化合物として、下記一般式で表されるオキソキノリン誘導体が開示されている。



〔式中、R¹及びR²はそれぞれ低級アルキル基を示す。X¹はハロゲン原子を示す。〕

しかしながら、これらの刊行物には本発明のようなトリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物に関する開示はない。またこれらの化合物の活性は色々な種類のサイトカインを幅広く、強く抑制するという点では、十分満足できるものではなかった。

一方、本発明者らは先に下記一般式

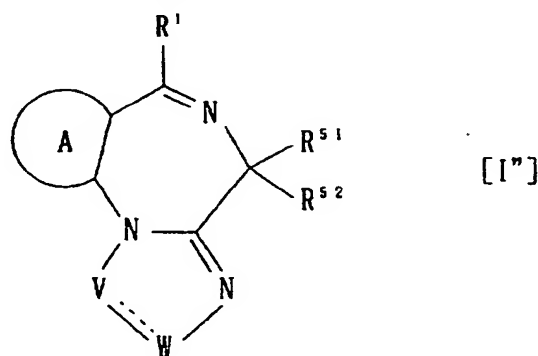


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、V及びWは後記と同じ。〕で表されるトリアゼピン化合物又はその塩を有効成分とする骨粗鬆症治療薬に関して特許出願している（特願平7-324080号）。

またある種のトリアゼピン骨格を有する化合物に関して抗けいれん作用、筋弛緩作用、鎮静、抗不安作用、精神安定作用を有することが報告されている〔米国特許明細書第4,144,233号、米国特許明細書第5,091,381号、米国特許明細書第3,891,666号、米国特許明細書第3,880,878号〕。

しかしながら、これらの刊行物には本発明のようなトリアゼピン化合物がサイトカイン産生抑制作用を有することは開示されていない。

同様に、本発明者らは先に下記一般式

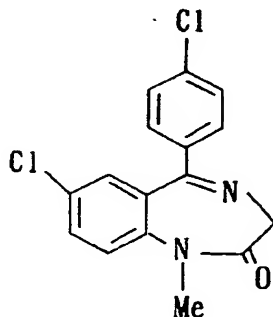


〔式中、 R^1 、 R^{51} 、 R^{52} 、A、V及びWは後記と同じ。〕の化合物を包含するジアゼピン化合物を有効成分とする骨粗鬆症治療薬に関して特許出願している（国際公開番号WO93/07129）。

またある種のトリアゾロジアゼピン化合物が細胞接着阻害作用（特開平 7 - 1 7 9 4 1 7 号公報）、PAF拮抗作用（特開平 5 - 8 6 0 6 7 号公報、特開平 2 - 4 9 7 8 7 号公報、特開平 2 - 2 5 6 6 8 1 号公報）又は冠血管拡張作用（特開昭 6 4 - 7 9 1 8 5 号公報）を有することが報告されている。

しかしながら、これらの刊行物には本発明のようなジアゼピン化合物がサイトカイン産生抑制作用を有することは開示されていない。

又、下記式で表されるベンゾジアゼピン化合物がサイトカイン産生抑制活性（IL-1、IL-6、TNF- α ）を有することが報告されている（F. Zavala 等, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 255, No. 2, 442-450 (1990)）。



しかしながらこの刊行物には、本発明のようなジアゼピン化合物の開示はなく、開示されたベンゾジアゼピン化合物の活性も十分満足できるものではなかった。

現在、炎症性疾患の薬物療法としては、副腎皮質ホルモンなどのステロイド、インドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤、金チオマレートなどの金剤、D-ペニシラミンなどの抗リウマチ剤、コルヒチンなどの抗痛風剤、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤などが用いられている。自己免疫疾患の薬物療法としてはステロイド、免疫抑制剤が主に用いられている。また、癌の薬物療法においては、主として5-FU、アドリアマイシンなどの抗癌剤が用いられている。

サイトカイン抑制活性から考えると、ステロイドは幅広いサイトカインの産生抑制活性を有する。しかし、ステロイドは毒性も強く、また使用の中断に伴うリバウンド現象のため長期にわたる薬剤の使用が不可能であった。

またその他の上記薬剤には、本発明に述べたような数種にわたるサイトカイン抑制活性はない。

従って、より効果が確実で、安全性が高く、使用方法が容易で、予防治療効果に優れたサイトカイン産生抑制薬の開発が強く望まれている。

発明の開示

本発明は、新規なサイトカイン産生抑制薬及び抗炎症薬を提供することを目的とする。

また本発明は、サイトカイン産生抑制薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

さらに本発明は、サイトカイン産生抑制薬の有効成分として有用な化合物を製造するための中間体化合物を提供することを目的とする。

さらに本発明は、サイトカイン産生異常による疾患の予防又は治療方法、並びに炎症の予防又は治療方法を提供することを目的とする。

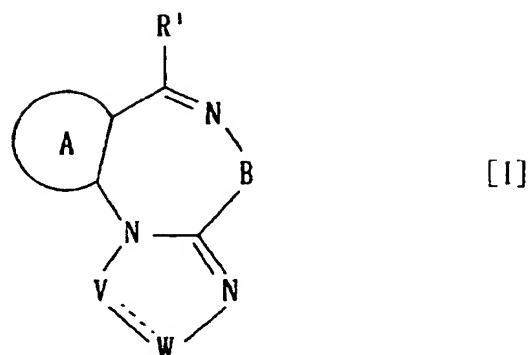
さらに本発明は、トリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物の新規な用途を提供することを目的とする。

本発明者等は上記課題に鑑み、有用なサイトカイン産生抑制薬を探索すべく鋭意研究を行った結果、下記一般式〔I〕で示されるトリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物が、顕著なサイトカイン産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、下記一般式〔I〕で示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制薬に関する。本発明はまた、サイトカイン産生抑制作用を有する新規トリアゼピン化合物に関する。さらに本発明は、該トリアゼピン化合物を製造するために有用な中間体化合物に関する。さらに本発明は、下記一般式〔I〕で示される化合物又はその製薬上許容される塩を投与することからなるサイトカイン産生異常による疾患の予防又は治療方法、又は炎症の予防又は治療方法に関する。さらに本発明はサイトカイン産生抑制薬又は抗炎症薬を製造するための下記一般式〔I〕で示される化合物の使用に関する。

より詳しくは、下記 (1) ~ (38) に示す通りである。

(1) 一般式 [I]



〔式中、 R^1 は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

B は



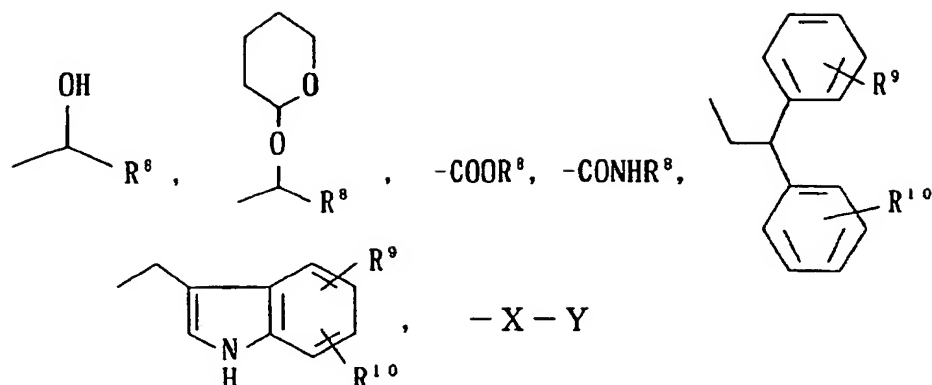
〔式中、

R^2 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、

R^4 は水素原子又はハロゲン原子を表すか、

あるいは R^2 と R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成し、

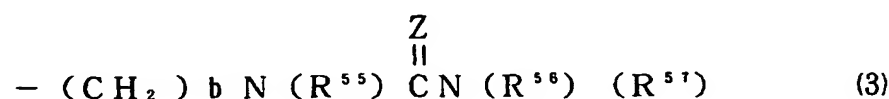
R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又は式：

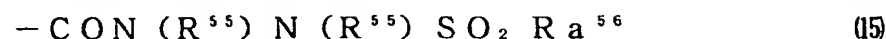
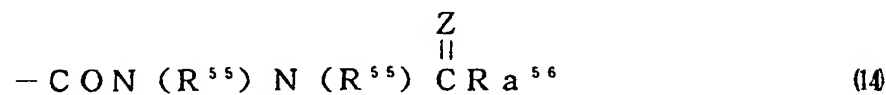
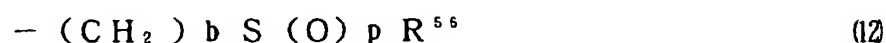
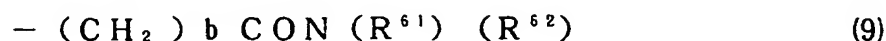
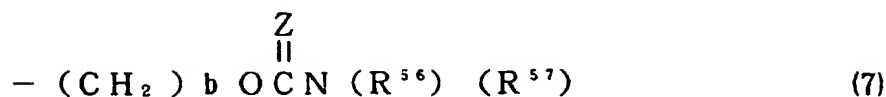


(ここで、 R^5 、 R^6 及び R^7 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基であり、 R^8 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基であり、 R^{18} は置換されてもよいアリール基であり、 X は

$-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 又は $-CH_2S-$ であり、 Y はハロゲン原子、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 m は 1～4 の整数であり、 n は 1～4 の整数である。) から選ばれる基を表し、

R^{51} は水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基又は式：



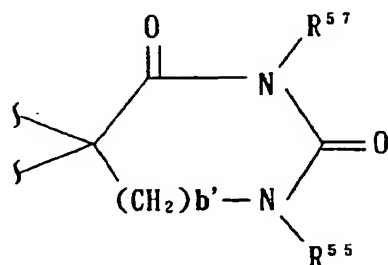


(ここで、 b は0又は1～6の整数であり、 Z は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{53} 、 R^{54} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{55} は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、 R^{56} 、 R^{57} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 Ra^{56} は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、

置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 R^{58} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 R^{59} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{60} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 R^{61} 、 R^{62} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{63} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 p は0、1又は2であり、 a は1～6の整数であり、 R^{64} は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基である。) から選ばれる基を表し、

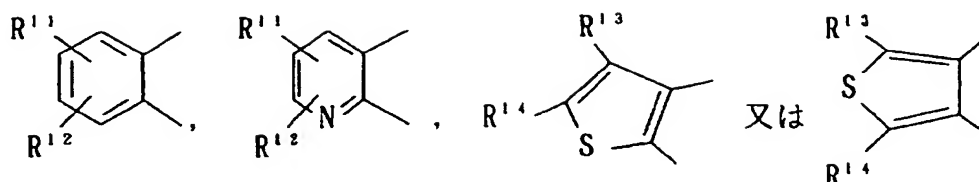
R^{52} は水素原子又は $-COOR^{53}$ を表すか (R^{53} は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基である。)、

あるいは R^{51} と R^{52} が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに式：

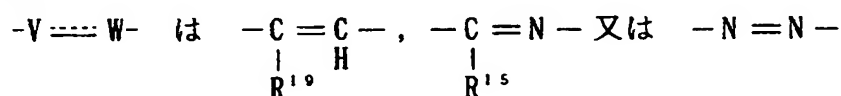


(ここで、 b' は0又は1であり、 R^{55} は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、 R^{57} は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基である。) で表されるスピロ環を形成する基を表す。) を表し；

環Aは次の中から選ばれる環

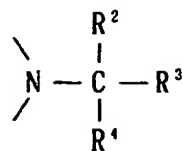


〔ここで、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基により置換されてもよい。）、低級アルケニル基、アラルキル基、低級アルキル基で置換されたアラルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基であり、 R^{13} 及び R^{14} は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シクロアルキル基又は低級アルキルカルボニル基である。〕を表し；

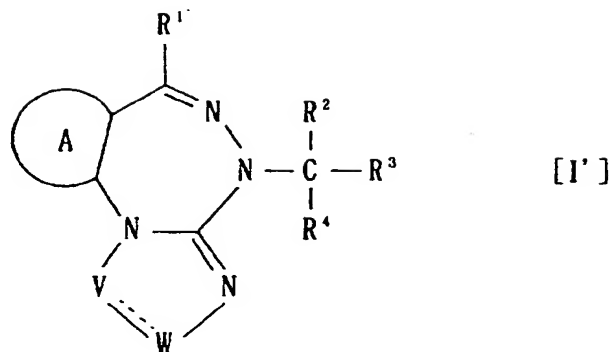


（ここで、 R^{15} は低級アルキル基であり、 R^{19} は水素原子又は低級アルキル基である。）を表す。）により示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制薬。

（２） 一般式〔Ⅰ〕においてＢが

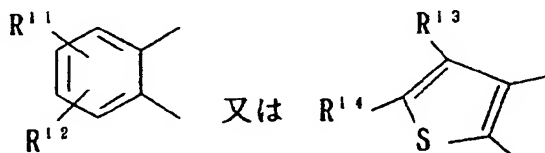


である次の一般式 [I']

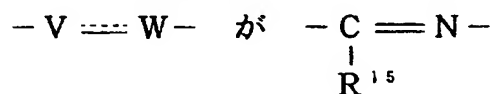


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、V及びWは(1)に記載の通りである。)により示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する(1)に記載のサイトカイン産生抑制薬。

(3) 一般式 [I'] において環Aが



(R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、



(R^{15} は低級アルキル基である。)であり、

R^1 が置換されてもよいフェニル基であり、

R^2 及び R^4 がともに水素原子である(2)に記載のサイトカイン産生抑制薬。

(4) 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-メチ

ルー 4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 4-(4-メトキシベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 8-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1, 9-ジメチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 6-(4-プロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
 4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10 b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸 tert-ブチルエステル、
 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10, 10 b-ヘキサアザベンゾ [e] アズレン、
 4-(4-クロロフェニル)-6-(4-メトキシベンジル)-2, 3, 9-トリメチル-6 H-5, 6, 7, 8, 9 a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、
 4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-6 H-5, 6, 7, 8, 9 a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

レン、

6-(4-メトキシベンジル)-2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

6-(4-メトキシベンジル)-2,3,9-トリメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

6-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(2-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2,5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(2-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(3-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(4-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4

H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4
H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2,5-ジメトキシベンジル)-1-メチ
ル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3,4,5-トリメトキシベ
ンジル)-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(5-アセチル-2-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-
1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3,4-メチレンジオキシベ
ンジル)-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(2-クロロ-4,5-メチレンジオキシベンジル)-6-(4-クロロフ
ェニル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e]
アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3,5-ジクロロ-4-メトキシベンジル)
-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレ
ン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-メチルベンジル)-4 H
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-メチルベンジル)-4 H
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(4-tert-ブチルベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-1-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-ベンジル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-フェニルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(4-クロロフェノキシメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(インドール-3-イル)エチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3, 5-ジメチルイソオキサ

ゾール-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ
[e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェネチル-4H-2, 3, 4,
5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェニルプロピル)-4
H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 3-ジフェニルプロピル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピルメチル-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-シクロヘキシルメチル-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-シクロヘキシルエチル)-1-メチル
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェニル-2-プロペニ
ル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-アリル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5,
10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロ-2-プロペニル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(2-ブロモ-2-プロペニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 3-ジクロロ-2-プロペニル)-1
-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-1

ーメチルー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-ベンジルオキシメチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェノキシプロピル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 3-ジクロロ-2-プロペニル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルベンジ
ル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-
ー2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イルメチ
ル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] ア
ズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 5-ジニトロベンジル)-1-メチル-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-

4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-シアノベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-

イルメチル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] 安息香酸 メチルエステル、

6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-シアノベンジル) - 1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - (4-ブロモベンジル) - 6 - (4-ブロモフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - (4-シアノベンジル) - 1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] 安息香酸、

4 - (4-クロロフェニル) - 2, 3, 9-トリメチル-6 - (ピリジン-3-イルメチル) - 6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

4 - (4-クロロフェニル) - 2, 3, 9-トリメチル-6 - (ピリジン-4-イルメチル) - 6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

4 - (4-クロロフェニル) - 6 - (4-シアノベンジル) - 2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

4 - (4-クロロフェニル) - 6 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

4 - (4-クロロフェニル) - 2-エチル-9-メチル-6 - (ピリジン-3-イルメチル) - 6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e]

アズレン、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]

アズレン、

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

6-(4-シアノベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

6-(4-クロロベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-4

－イルメチル)－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

6－(4－シアノベンジル)－4－(4－メトキシフェニル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズ
レン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(4－フルオロベンジル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズ
レン、

6－(4－クロロベンジル)－4－(4－クロロフェニル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズレ
ン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(3, 4－ジクロロベンジル)－2, 3, 9
－トリメチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(3, 4－ジクロロベンジル)－2－エチル
－9－メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－(2－ニトロベンジル)－4H
－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－4－エトキシカルボニルメチル－1－メチル－4
H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－
ペンタアザベンゾ [e] アズレン－4－イル] 酢酸、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－フェニルカルバモイルメチル－
4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－(4－メチルフェニルカルバモ
イルメチル)－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレ

ン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシフェニルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-1-イルカルバモイルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルカルバモイルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(シクロヘキシルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-n-プロピルカルバモイルメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-プロモアセチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシフェニルアミノアセチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルアミノアセチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルフェニルアミノア

セチル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノアセチル) -
1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 5 - ジメトキシフェニルアミノアセチル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - フェニルチオアセチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - フェニルアセチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - フェニルオキザリル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - エトキシメチル - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

N - [6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 4 - イルメチル] - N - フェニル - アミン、

4 - ベンジルカルバモイル - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (3 - メチルフェニルカルバモイル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - エトキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)ヒドロキシメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルミルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-アセチルアミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノベンジル]-6-(4-クロロフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[3-フェニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレ

ン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-ベンジル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-3, 4, 5, 10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン、

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキ

シド、

3 - [8 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 4 - イルメチル] - ピリジン - 1 - オキシド、

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - 1 - チア - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザシクロペント [e] アズレン - 6 - イルメチル] - ピリジン - 1 - オキシド、

4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 H - 1 - チア - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザシクロペント [e] アズレン - 6 - イルメチル] - ピリジン - 1 - オキシド、

4 - [2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 H - 1 - チア - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザシクロペント [e] アズレン - 6 - イルメチル] - ピリジン - 1 - オキシド、

4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル、

4 - [4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル、

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル、
6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10, 10 b - ヘキサアザベンゾ [e] アズレン、

[4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸、

[4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸、

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸、

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルアミン、

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルアミン、

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルアミン、

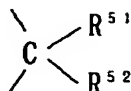
4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

2,9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、

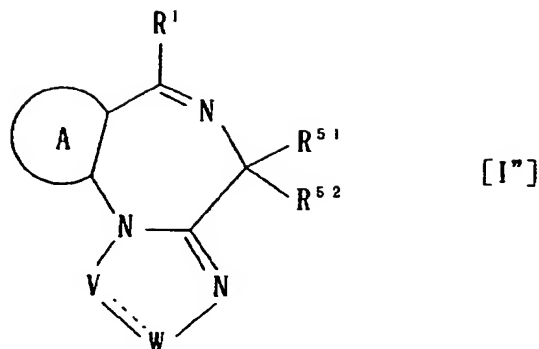
2,9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン、及び

2,9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレンからなる群より選ばれる化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する(2)に記載のサイトカイン産生抑制薬。

(5) 一般式 [I] においてBが

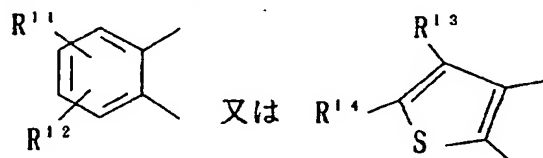


である次の一般式 [I"]

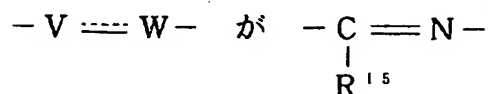


(式中、R¹、R⁵¹、R⁵²、A、V及びWは(1)に記載の通りである。)により示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する(1)に記載のサイトカイン産生抑制薬。

(6) 一般式 [I"] において環Aが

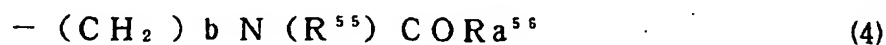
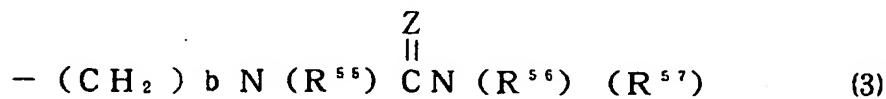


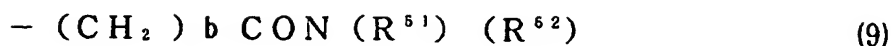
(R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴は(1)に記載の通りである。)であり、



(R¹⁵は低級アルキル基である。)であり、

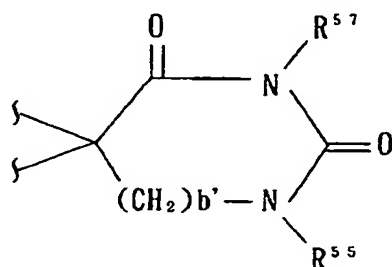
R⁵¹が水素原子、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基又は式：





(b、Z、 R^{55} 、 R^{56} 、 Ra^{56} 、 R^{57} 、 R^{59} 、 R^{61} 及び R^{62} は(1)に記載の通りである。)から選ばれる基を表し、

R^{52} は水素原子又は $-\text{COOR}^{53}$ を表すか(R^{53} は(1)に記載の通りである。)、あるいは R^{51} と R^{52} が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに式:



(b' 、 R^{55} 及び R^{57} は(1)に記載の通りである。)で表されるスピロ環を形成する基を表す(5)に記載のサイトカイン産生抑制薬。

(7) 2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-[3'-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2', 4'-ジオキソイミダゾリジン]、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-(3'-フェニル-2', 4'-ジオキソイミダゾリジン)、

1-(3-メチルフェニル)-3-[1-メチル-6-(チオフェン-2-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル]ウレア、

1-[6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4

－イル]－3－(2, 5－ジメトキシフェニル)ウレア、

[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－カルバミン酸 ベン
ジルエステル、

1－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]メチル－3－(3
－メチルフェニル)ウレア、

1－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－3－(3－ピリ
ジル)ウレア、

1－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－3－シクロヘキ
シルウレア、

1－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－3－(2, 5－
ジメトキシフェニル)ウレア、

N－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]インドール－2－
カルボキサミド、

6－(4－クロロフェニル)－4－(インドール－3－イルメチル)－1－メチ
ル－4H－[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピ
ン、

2－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－N－ピリジン－
2－イル－アセトアミド、

2－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－[1, 2, 4]トリア
ゾロ [4, 3－a] [1, 4]ベンゾジアゼピン－4－イル]－N－ピリジン－

3-イル-アセトアミド、
2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリア
ゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-ピリジン-
4-イル-アセトアミド、及び
2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリア
ゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-(2,5-
ジメトキシフェニル)-アセトアミドからなる群より選ばれる化合物又はその製
薬上許容される塩を有効成分として含有する(5)に記載のサイトカイン産生抑
制薬。

(8) サイトカインがインターロイキン6である(1)~(7)に記載のサ
イトカイン産生抑制薬。

(9) サイトカインがTNF- α である(1)~(7)に記載のサイトカイ
ン産生抑制薬。

(10) サイトカインがインターロイキン8である(1)~(7)に記載の
サイトカイン産生抑制薬。

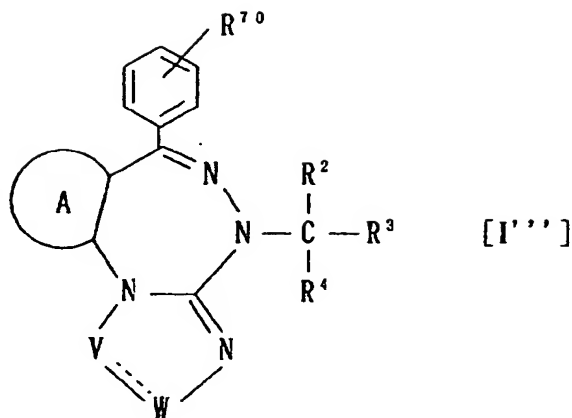
(11) サイトカインがインターフェロン γ である(1)~(7)に記載の
サイトカイン産生抑制薬。

(12) サイトカインがインターロイキン2である(1)~(7)に記載の
サイトカイン産生抑制薬。

(13) サイトカインがGM-CSFである(1)~(7)に記載のサイト
カイン産生抑制薬。

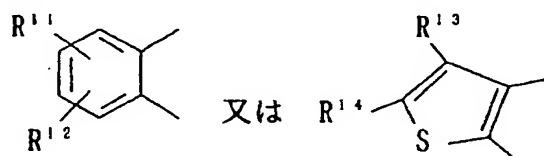
(14) (1)~(7)に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効
成分として含有する抗炎症薬。

(15) 一般式[I''']

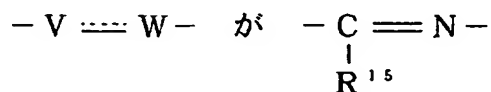


〔式中、 R^{70} は $-\text{COOR}^{71}$ （ここで R^{71} は水素原子又は低級アルキル基である。）又は $-\text{NHCOOR}^{72}$ （ここで R^{72} は低級アルキル基である。）であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、環A、V及びWは（１）に記載の通りである。〕により示されるトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

（１６） 一般式〔I'''〕において環Aが



（式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は（１）に記載の通りである。）であり、



（式中、 R^{15} は低級アルキル基である。）であり、

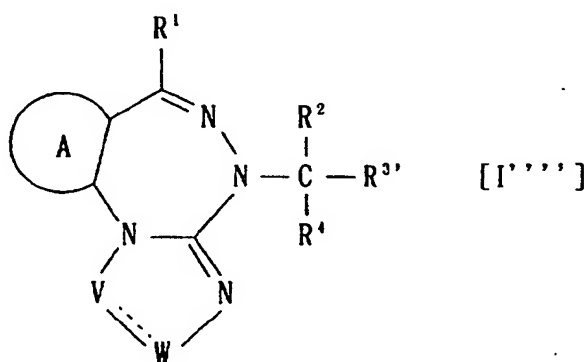
R^2 及び R^4 がともに水素原子である（１５）に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

（１７） ４－〔４－（４－メトキシベンジル）－１－メチル－４H－２，３，４，５，１０b－ペンタアザベンゾ〔e〕アズレン－６－イル〕安息香酸 tert－ブチルエステル、

４－〔４－（４－クロロベンジル）－１－メチル－４H－２，３，４，５，１０b－ペンタアザベンゾ〔e〕アズレン－６－イル〕安息香酸 メチルエステル、

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル、
 4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル、
 [4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、
 [4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、
 4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、
 4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル、
 4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル、及び
 4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステルからなる群より選ばれる(15)に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

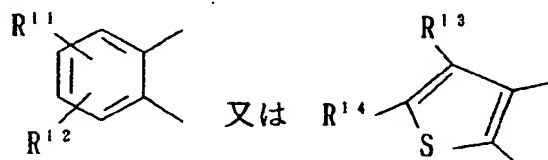
(18) 一般式 [I''']



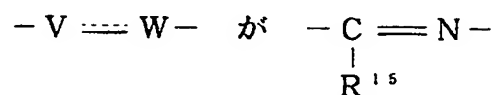
(式中、 $R^{3'}$ は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、

R^1 、 R^2 、 R^4 、環A、V及びWは(1)に記載の通りである。)により示されるトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

(19) 一般式 [I'''] において環Aが



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、



(式中、 R^{15} は低級アルキル基である。)であり、

R^2 及び R^4 がともに水素原子である(18)に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

(20) 3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

3-[8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-1-チア-5,6,7,8,9a-ペンタアザシクロペント[e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-1-チア-5,6,7,8,9a-ペンタアザシクロペント[e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-1-チア-5,6,7,8,9

a-ペンタアザシクロペント [e] アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

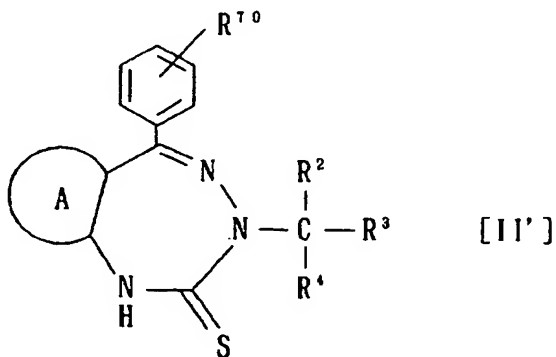
2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、及び

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレンからなる群より選ばれる (18) に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

(21) (15) ~ (17) に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

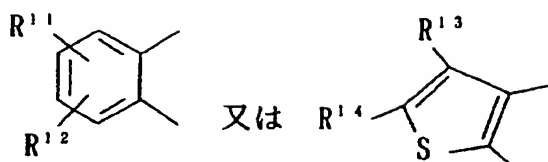
(22) (18) ~ (20) に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

(23) 一般式 [II']



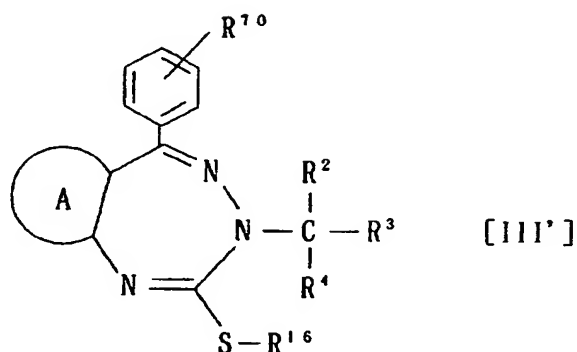
〔式中、 R^{10} は $-\text{COOR}^{11}$ （ここで R^{11} は水素原子又は低級アルキル基である。）又は $-\text{NHCOOR}^{12}$ （ここで R^{12} は低級アルキル基である。）であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び環Aは (1) に記載の通りである。〕により示されるトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

(24) 環Aが



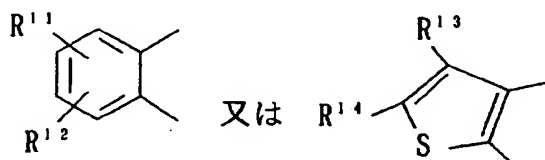
(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である(23)に記載のトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

(25) 一般式 [III']



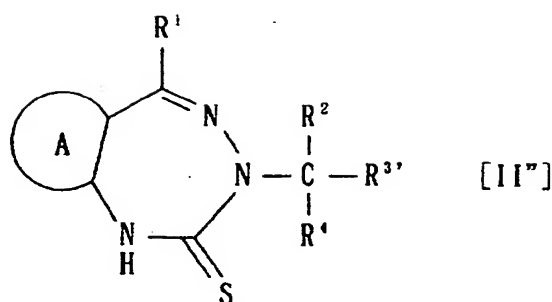
[式中、 R^{16} は低級アルキル基であり、 R^{70} は $-\text{COOR}^{71}$ (ここで R^{71} は水素原子又は低級アルキル基である。)又は $-\text{NHCOOR}^{72}$ (ここで R^{72} は低級アルキル基である。)であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び環Aは(1)に記載の通りである。)により示されるアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

(26) 環Aが



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である(25)に記載のアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

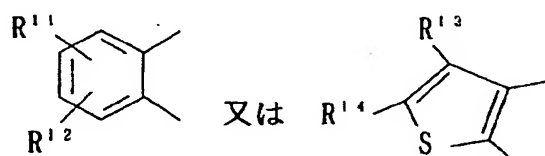
(27) 一般式 [II']



(式中、 $R^{3'}$ は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、

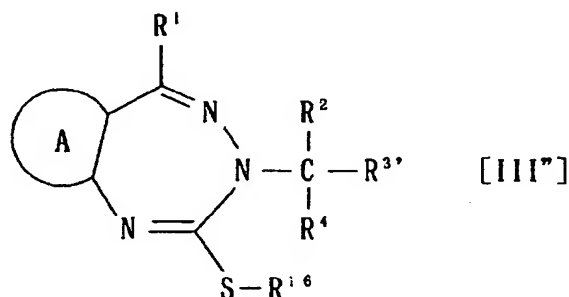
R^1 、 R^2 、 R^4 及び環Aは(1)に記載の通りである。)により示されるトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

(28) 環Aが



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である(27)に記載のトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

(29) 一般式 [III']



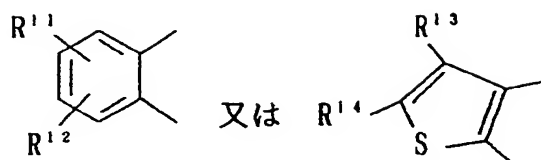
(式中、 $R^{3'}$ は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、

R^{16} は低級アルキル基であり、

R^1 、 R^2 、 R^4 及び環Aは(1)に記載の通りである。)により示されるアル

キルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

(30) 環Aが



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は(1)に記載の通りである。)であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である(29)に記載のアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

(31) 有効量の(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩を投与することからなるサイトカイン産生異常による疾患の予防又は治療方法。

(32) 有効量の(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩を投与することからなる炎症の予防又は治療方法。

(33) サイトカイン産生抑制薬を製造するための(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

(34) 抗炎症薬を製造するための(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

(35) 有効量の(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有するサイトカイン産生抑制用医薬組成物。

(36) (35)に記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をサイトカイン産生抑制用途に使用することができる、または使用するべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(37) 有効量の(1)に記載の一般式[I]により示される化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有する炎症の治療用医薬組成物。

(38) (37)に記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を炎症の治療用途

に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

「置換されてもよいアリール基」とは、フェニル基、ナフチル基又はビフェニル基が環上に1～3個の置換基を有してもよいものである。例えば、置換基としてハロゲン原子（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、低級アルキル基（炭素数1～6個のメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等）、低級アルコキシ基（炭素数1～6個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等）、アラルキルオキシ基（ベンジルオキシ基等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分が炭素数1～6個のメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等）、メチレンジオキシ基、ハロアルキル基（アルキル部が炭素数1～4個のクロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロプロピル基、クロロブチル基等）、ハロアルキルオキシ基（トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基等）、ハロアルキルスルホニルアミノ基（トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基（アルキルアミノ基（メチルアミノ基、ジメチルアミノ基等）、アシルアミノ基（アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基等）、アルコキシカルボニルアミノ基（アルコキシ部分が炭素数1～6個のメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等）、アルキルスルホニルアミノ基（メタンスルホニルアミノ基等）、ビスアルキルスルホニルアミノ基（ビスメタンスルホニルアミノ基等））、シアノ基、アルキルスルホニル基（メタンスルホニル基等）、アシル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等）、アシルオキシ基（アシル部が炭素数2～5個のアルカノイル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、

ピバロイル基等)若しくはアロイル基〔環上にハロゲン原子(前記と同義)、低級アルキル基(前記と同義)、低級アルコキシ基(前記と同義)、ハロアルキル基(前記と同義)、水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有してもよいベンゾイル基(ベンゾイル基、クロロベンゾイル基、メチルベンゾイル基、メトキシベンゾイル基等)を意味する。〕〕、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基(1-メチル-1H-テトラゾリル基、2-メチル-2H-テトラゾリル基等)又はアラルキル基〔アルキル部の炭素数が1~6個であって、環上にハロゲン原子(前記と同義)、低級アルキル基(前記と同義)、低級アルコキシ基(前記と同義)、水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有してもよいベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基等〕等が挙げられる。好ましくはフェニル基、ビフェニル基、ナフチル基又は置換基としてハロゲン原子(前記と同義)、低級アルキル基(前記と同義)、低級アルコキシ基(前記と同義)、アラルキルオキシ基(前記と同義)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(前記と同義)、ハロアルキル基(前記と同義)、ハロアルキルオキシ基(前記と同義)、ハロアルキルスルホニルアミノ基(前記と同義)、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基(特に、アルコキシカルボニルアミノ基(前記と同義))、アルキルスルホニル基(前記と同義)、アシルオキシ基(前記と同義)、シアノ基、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基若しくは水酸基等を有するフェニル基等である。特に好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、5-アセチル-2-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、2-クロロ-4,5-メチレンジオキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル

基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-メトキシ-5-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-エトキシカルボニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、4-ホルミルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-メタンスルホニルアミノフェニル基、4-ビスメタンスルホニルアミノフェニル基、4-トリフルオロメタンスルホニルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3, 4-ジベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシフェニル基、3-ベンジ

ルオキシ-4-ヒドロキシフェニル基、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基等である。

「置換されてもよいヘテロアリール基」とは、ピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、インドリル基、キノリル基、フリル基、ベンゾフリル基、1H-ベンゾイミダゾール-2-イル基、2-ベンゾチアゾリル基等を意味し、環上に1~3個の置換基を有していてもよいものである。例えば、置換基としてハロゲン原子（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、低級アルキル基（炭素数1~6個のメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等）、低級アルコキシ基（炭素数1~6個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等）、アラルキルオキシ基（ベンジルオキシ基等）、メチレンジオキシ基、ハロアルキル基（アルキル部が炭素数1~4個のクロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロプロピル基、クロロブチル基等）、ハロアルキルオキシ基（トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基等）、ハロアルキルスルホニルアミノ基（トリフルオロメタンスルホニルアミノ基等）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基〔アルキルアミノ基（メチルアミノ基、ジメチルアミノ基等）、アシルアミノ基（アセチルアミノ基、ホルミルアミノ基等）、アルキルスルホニルアミノ基（メタンスルホニルアミノ基等）、ビスアルキルスルホニルアミノ基（ビスメタンスルホニルアミノ基等）〕、シアノ基、アルキルスルホニル基（メタンスルホニル基等）、アシル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等）、アシルオキシ基〔アシル部が炭素数2~5個のアルカノイル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等）若しくはアロイル基〔環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有してもよいベンゾ

イル基（ベンゾイル基、クロロベンゾイル基、メチルベンゾイル基、メトキシベンゾイル基等）を意味する。）又はアラルキル基〔アルキル部の炭素数が1～6個であって、環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有してもよいベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基等〕等が挙げられる。好ましくはピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、インドリル基等であり、これらのヘテロアリアル基は、ハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、ハロアルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキルスルホニルアミノ基（前記と同義）、ニトロ基、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基（前記と同義）、アルキルスルホニルアミノ基（前記と同義）、ビスアルキルスルホニルアミノ基（前記と同義）、アルキルスルホニル基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）、シアノ基及び水酸基等から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい。より好ましくは、ピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、2-メチルピリジル基、3-メチルピリジル基、4-メチルピリジル基、2, 5-ジメチルピリジル基、2, 6-ジメチルピリジル基、3, 5-ジメチルピリジル基、2-メトキシピリジル基、3-メトキシピリジル基、4-メトキシピリジル基、2, 5-ジメトキシピリジル基、2, 6-ジメトキシピリジル基、3, 5-ジメトキシピリジル基、2-フルオロピリジル基、3-フルオロピリジル基、4-フルオロピリジル基、2, 5-ジフルオロピリジル基、2, 6-ジフルオロピリジル基、3, 5-ジフルオロピリジル基、2-クロロピリジル基、3-クロロピリジル基、4-クロロピリジル基、2, 5-ジクロロピリジル基、2, 6-ジクロロピリジル基、3, 5-ジクロロピリジル基、4-トリフルオロメチルピリジル基、4-トリフルオロメトキシピリジル基、2-ニトロピリジル基、3-ニトロピリジル基、4-ニトロピリジル基、2-シアノピリジル基、3-シアノピリジル基、4-シアノピリジル基、4-アミノピリジル基、4-ホ

ルミルアミノピリジル基、4-アセチルアミノピリジル基、4-ジメチルアミノピリジル基、4-メタンスルホニルアミノピリジル基、4-ビスメタンスルホニルアミノピリジル基、4-トリフルオロメタンスルホニルアミノピリジル基、2-ヒドロキシピリジル基、3-ヒドロキシピリジル基、4-ヒドロキシピリジル基、2-ベンジルオキシピリジル基、3-ベンジルオキシピリジル基、4-ベンジルオキシピリジル基、チエニル基、2-メチルチエニル基、3-メチルチエニル基、2, 3-ジメチルチエニル基、3, 4-ジメチルチエニル基、2-メトキシチエニル基、3-メトキシチエニル基、2-フルオロチエニル基、3-フルオロチエニル基、2, 3-ジフルオロチエニル基、3, 4-ジフルオロチエニル基、2-クロロチエニル基、3-クロロチエニル基、2, 3-ジクロロチエニル基、3, 4-ジクロロチエニル基、2-トリフルオロメチルチエニル基、3-トリフルオロメチルチエニル基、2-トリフルオロメトキシチエニル基、3-トリフルオロメトキシチエニル基、2-ニトロチエニル基、3-ニトロチエニル基、2-シアノチエニル基、3-シアノチエニル基、2-アミノチエニル基、3-アミノチエニル基、2-ホルミルアミノチエニル基、3-ホルミルアミノチエニル基、2-アセチルアミノチエニル基、3-アセチルアミノチエニル基、2-ジメチルアミノチエニル基、3-ジメチルアミノチエニル基、2-メタンスルホニルアミノチエニル基、3-メタンスルホニルアミノチエニル基、2-ビスメタンスルホニルアミノチエニル基、3-ビスメタンスルホニルアミノチエニル基、2-トリフルオロメタンスルホニルアミノチエニル基、3-トリフルオロメタンスルホニルアミノチエニル基、2-ヒドロキシチエニル基、3-ヒドロキシチエニル基、2-ベンジルオキシチエニル基、3-ベンジルオキシチエニル基、イソオキサゾリル基、3-メチルイソオキサゾリル基、4-メチルイソオキサゾリル基、5-メチルイソオキサゾリル基、3, 4-ジメチルイソオキサゾリル基、3, 5-ジメチルイソオキサゾリル基、4, 5-ジメチルイソオキサゾリル基、3-クロロイソオキサゾリル基、4-クロロイソオキサゾリル基、5-クロロイソオキサゾリル基、3, 4-ジクロロイソオキサゾリル基、3, 5-ジクロロイソオキサゾ

リル基、4, 5-ジクロロイソオキサゾリル基、チアゾリル基、2-メチルチアゾリル基、4-メチルチアゾリル基、5-メチルチアゾリル基、2, 4-ジメチルチアゾリル基、2, 5-ジメチルチアゾリル基、4, 5-ジメチルチアゾリル基、2-クロロチアゾリル基、4-クロロチアゾリル基、5-クロロチアゾリル基、2, 4-ジクロロチアゾリル基、2, 5-ジクロロチアゾリル基、4, 5-ジクロロチアゾリル基、2-インドリル基、3-インドリル基等である。

「低級アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等であり、特に好ましくは炭素数1～4個のメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基又はtert-ブチル基等である。

「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素であり、好ましくは塩素又は臭素である。

「アラルキル基」とは、アリアル基がフェニル基を意味し、かつアルキル部が炭素数1～6個のアルキル基であるアリアルアルキル基であって、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基又はフェニルヘキシル基等が挙げられ、フェニル環上にはハロゲン原子（塩素、臭素、フッ素等）、アルキル基（炭素数1～6個のアルキル基であって、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等）、アルコキシ基（炭素数1～6個のアルコキシ基であって、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等）、ハロアルキル基（アルキル部が炭素数1～4個のアルキル基であって、クロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロプロピル基、クロロブチル基等）、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、アシルオキシ基〔アシル部が炭素数2～5個のアルカノイル基（アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等）又はアロイル基（環上

にハロゲン原子（前記と同義）、アルキル基（前記と同義）、アルコキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有してもよいベンゾイル（ベンゾイル基、クロロベンゾイル基、メチルベンゾイル基、メトキシベンゾイル基等）を意味する。）等から選ばれる1～3個の置換基を有してもよい。好ましくはフェニル基又は置換基としてハロゲン原子（前記と同義）、アルキル基（前記と同義）、アルコキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、水酸基、ニトロ基、アミノ基若しくはシアノ基等を有するフェニル基及びアルキル部が炭素数1～4個のアルキル基を有するアラルキル基である。特に好ましくはフェニル基又は置換基としてハロゲン原子（前記と同義）、アルキル基（前記と同義）若しくはアルコキシ基（前記と同義）等で置換されたフェニル基及びアルキル部が炭素数1～4個のアルキル基を有するアラルキル基である。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等であり、好ましくは炭素数1～4個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又はtert-ブトキシ基等である。特に好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はブトキシ基等である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3～10個を有し、例えばシクロプロピル基、2,3-ジメチルシクロプロピル基、シクロブチル基、3-メチルシクロブチル基、シクロペンチル基、3,4-ジメチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ビスクロ[3.3.0]オクタン-1-イル基又はビスクロ[3.3.1]ノナン-9-イル基等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基等であり、特に好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、

シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等である。

「低級アルキル基で置換されたアミノ基」とは、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジェチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基等の炭素数1～5個のアルキルで一又は二置換されたアルキルアミノ基を表す。好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基又はジェチルアミノ基等である。

「環状アミノ基」とは、ピロリジニル基、ピペリジノ基、さらにヘテロ原子として酸素、硫黄、窒素原子を有するモルホリノ基、チオモルホリノ基又はピペラジニル基等が挙げられ、ピペラジニル基の4位窒素原子には低級アルキル基又はアラルキル基等が置換しうる。

「アシル基」とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基又はピバロイル基等の炭素数2～5個のアルカノイル基又はベンゾイル基等が挙げられる。好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基又はベンゾイル基等である。

「アシルオキシ基」とは、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基若しくはピバロイルオキシ基等の炭素数2～5個のアルカノイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基等を表す。好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基又はベンゾイルオキシ基等である。

「低級アルキル基で置換されたカルバモイル基」とは、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジェチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基又はジプロピルカルバモイル基等の炭素数1～5個のアルキル基で一又は二置換されたアルキルカルバモイル基を表す。好ましくはメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基又はジェチルカルバモイル基等である。

「環状アミノカルボニル基」とは、環状アミノ部が前記のものを表し、例えばピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基又は4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル基等を表す。好ましくはピロリジニルカルボニル基、ピ

ペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基又はピペラジニルカルボニル基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基又は *tert*-ブトキシカルボニル基等のアルコキシ部が炭素数 1～5 個であるアルコキシカルボニル基を表す。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はプロポキシカルボニル基等である。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基、2-フェニルエトキシカルボニル基又は 3-フェニルプロポキシカルボニル基等のアルコキシ部が炭素数 1～5 個であるフェニルアルコキシカルボニル基であり、置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基又はトリフルオロメチル基等を有してもよい。

「低級アルケニル基」とは、炭素数 2～6 個のアルケニル基を表し、例えばエテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、2, 3-ジメチル-1-ブテニル基又は 3, 3-ジメチル-1-ブテニル基等であり、好ましくは炭素数 2～4 個のエテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基又は 2-メチル-1-プロペニル基等である。

「低級アルキル基で置換されたアラルキル基」とは、上記アラルキル基が炭素数 1～6 個のアルキル基で置換されたものであって、具体的には 4-メチルベンジル基、4-エチルベンジル基、4-プロピルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、4-メチルフェニルエチル基、4-エチルフェニルエチル基又は 4-

プロピルフェニルエチル基等であり、好ましくは4-メチルベンジル基、4-エチルベンジル基又は4-イソプロピルベンジル基等である。

「低級アルキニル基」とは、炭素数2～6個のアルキニル基を表し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基又は3, 3-ジメチル-1-ブチニル基等であり、好ましくは炭素数2～4個のエチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基又は3-ブチニル基等である。

「ハロアルキル基」とは、アルキル部が炭素数1～4個のアルキル基であって、具体的にはクロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロプロピル基又はクロロブチル基等であり、好ましくはクロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基又はトリクロロメチル基等である。

「低級アルキルカルボニル基」とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基又はピバロイル基等のアルキル部が炭素数1～5個のアルキルカルボニル基を表す。

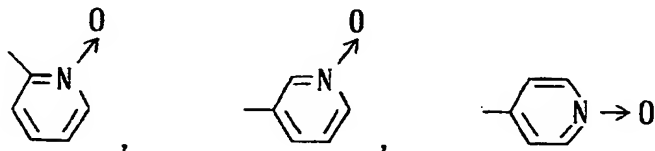
「ヘテロアリールアルキル基」とは、その環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル基、炭素数1～6個のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基および水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよく、アルキル部の炭素数が1～4個、好ましくは1～2個であって、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素あるいは硫黄等であるものである。例えばピリジルメチル基（2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基）、キノリルメチル基（2-キノリルメチル基、3-キノリルメチル基等）、インドリルメチル基（2-インドリルメチル基、3-インドリルメチル基等）、

チエニルメチル基（２－チエニルメチル基、３－チエニルメチル基）、フリルメチル基（２－フリルメチル基、３－フリルメチル基）、ベンゾフリルメチル基（２－ベンゾフリルメチル基、３－ベンゾフリルメチル基等）、１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イルメチル基、２－ベンゾチアゾリルメチル基、２－（２－チエニル）エチル基、２－（２－フリル）エチル基等である。

「シクロアルキルアルキル基」とは、シクロアルキル部が炭素数３～１０個、アルキル部が炭素数１～６個、好ましくは１～３個であって、例えばシクロプロピルメチル基、２，３－ジメチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、３－メチルシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、３，４－ジメチルシクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、４－メチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、２－シクロヘキシルエチル基、３－シクロヘキシルプロピル基、ノルボルニルメチル基、１－アダマンチルメチル基、ビスクロ〔３，３，０〕オクタン－１－イルメチル基、ビスクロ〔３，３，１〕ノナン－９－イルメチル基等である。

「アルキルテトラゾリル基」とは、炭素数１～６個のアルキル基で置換されたテトラゾリル基であり、例えば、１－メチル－１Ｈ－テトラゾリル基、１－エチル－１Ｈ－テトラゾリル基、２－メチル－２Ｈ－テトラゾリル基又は２－エチル－２Ｈ－テトラゾリル基であり、好ましくは１－メチル－１Ｈ－テトラゾリル基又は２－メチル－２Ｈ－テトラゾリル基である。

「ピリジン－１－オキシド基」とは、下記の式から選ばれる基である。



「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－ト

ルエンズルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。又、場合によっては含水物あるいは水和物であってもよい。

次に、各種置換基についてより詳しく述べると、以下の通りである。

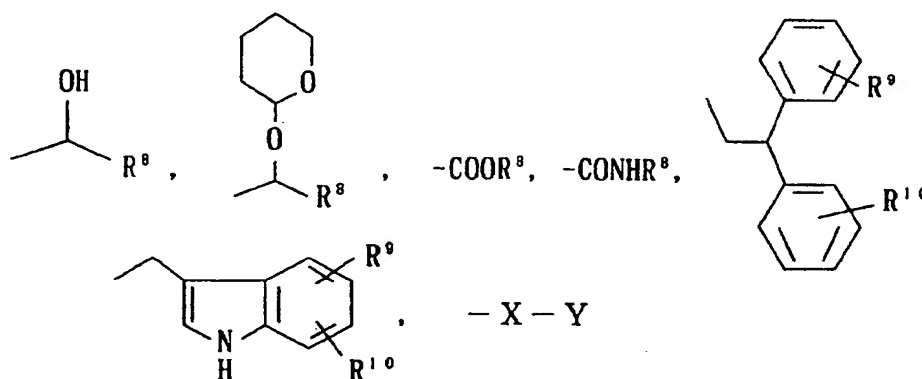
R' は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表すが、好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-エトキシカルボニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、ピリジル基、2-メチルピリジル基、3-メチルピリジル基、4-メチルピリジル基、2-メトキシピリジル基、3-メトキシピリジル基、4-メトキシピリジル基、2-フルオロピリジル基、3-フルオロピリジル基、4-フルオロピリジル基、2-クロロピリジル基、3-クロロピリジル基、4-クロロピリジル基、2-トリフルオロメチルピリジル基、3-トリフルオロメチルピリジル基、4-

トリフルオロメチルピリジル基、2-ニトロピリジル基、3-ニトロピリジル基、4-ニトロピリジル基、2-ヒドロキシピリジル基、3-ヒドロキシピリジル基、4-ヒドロキシピリジル基、2-ベンジルオキシピリジル基、3-ベンジルオキシピリジル基、4-ベンジルオキシピリジル基、2-シアノピリジル基、3-シアノピリジル基、4-シアノピリジル基、2-アミノピリジル基、3-アミノピリジル基、4-アミノピリジル基、2-ジメチルアミノピリジル基、3-ジメチルアミノピリジル基、4-ジメチルアミノピリジル基又は2-チエニル基等であり、より好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-エトキシカルボニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、2-チエニル基等であり、特に好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシ

フェニル基、4-メトキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メトキシカルボニルアミノフェニル基、3-エトキシカルボニルアミノフェニル基、4-メトキシカルボニルアミノフェニル基、2-チエニル基等である。

R^2 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表すか、あるいは R^2 と R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する。好ましくは R^2 は水素原子又は水酸基を表すか、あるいは R^2 と R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する。より好ましくは R^2 は水素原子を表すか、又は R^2 と R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成し、特に好ましくは R^2 は水素原子である。

R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又は式：



(ここで、 R^5 、 R^6 及び R^7 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基であり、 R^8 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基であり、 R^{18} は置換されてもよいアリール基であり、 X は

$-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、
 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 又は
 $-CH_2S-$ であり、Yはハロゲン原子、シクロアルキル基、置換されてもよい
アリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、mは1～4の整数で
あり、nは1～4の整数である。)から選ばれる基を表すが、好ましくはフェニ
ル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、
2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-*t*-
er t-ブチルフェニル基、3-*t*-*er t*-ブチルフェニル基、4-*t*-*er t*-
ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メ
トキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニ
ル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4,
5-トリメトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル
基、4-エトキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェ
ニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-
ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 5-ジヒド
ロキシフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-
カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカ
ルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-フルオロフェニ
ル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロ
フェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、
3, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、
4-クロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニ
ル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモ
フェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-トリフルオロ
メチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチ
ルフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキ
シフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-アミノフェニル基、

3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-5-メトキシフェニル基、4-クロロ-5-メトキシフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル基、2-メトキシ-3-ニトロフェニル基、2-メトキシ-4-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-ニトロフェニル基、3-メトキシ-4-ニトロフェニル基、3-メトキシ-5-ニトロフェニル基、4-メトキシ-2-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-ニトロフェニル基、2-アセチル-3-メトキシフェニル基、2-アセチル-4-メトキシフェニル基、5-アセチル-2-メトキシフェニル基、3-アセチル-4-メトキシフェニル基、3-アセチル-5-メトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシフェニル基、3-クロロ-4, 5-メチレンジオキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3, 4-ジベンジルオキシフェニル基、3, 5-ジベンジルオキシフェニル基、2-ホルミルアミノフェニル基、3-ホルミルアミノフェニル基、4-ホルミルアミノフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニルアミノフェニル基、3-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、2-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル基、3-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル基、4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、

2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、2-メチルピリジル基、3-メチルピリジル基、4-メチルピリジル基、2-メトキシピリジル基、3-メトキシピリジル基、4-メトキシピリジル基、2-ヒドロキシピリジル基、3-ヒドロキシピリジル基、4-ヒドロキシピリジル基、2-フルオロピリジル基、3-フルオロピリジル基、4-フルオロピリジル基、2-クロロピリジル基、3-クロロピリジル基、4-クロロピリジル基、2,5-ジクロロピリジル基、2,6-ジクロロピリジル基、3,5-ジクロロピリジル基、4-トリフルオロメチルピリジル基、4-トリフルオロメトキシピリジル基、2-ニトロピリジル基、3-ニトロピリジル基、4-ニトロピリジル基、2-シアノピリジル基、3-シアノピリジル基、4-シアノピリジル基、4-アミノピリジル基、4-ジメチルアミノピリジル基、4-ホルミルアミノピリジル基、4-アセチルアミノピリジル基、4-メタンスルホニルアミノピリジル基、4-ビスメタンスルホニルアミノピリジル基、チエニル基、2-メチルチエニル基、3-メチルチエニル基、2,3-ジメチルチエニル基、3,4-ジメチルチエニル基、2-クロロチエニル基、3-クロロチエニル基、2,3-ジクロロチエニル基、3,4-ジクロロチエニル基、イソオキ

サゾリル基、3-メチルイソオキサゾリル基、4-メチルイソオキサゾリル基、5-メチルイソオキサゾリル基、3,4-ジメチルイソオキサゾリル基、3,5-ジメチルイソオキサゾリル基、4,5-ジメチルイソオキサゾリル基、3-クロロイソオキサゾリル基、4-クロロイソオキサゾリル基、5-クロロイソオキサゾリル基、3,4-ジクロロイソオキサゾリル基、3,5-ジクロロイソオキサゾリル基、4,5-ジクロロイソオキサゾリル基、チアゾリル基、2-メチルチアゾリル基、4-メチルチアゾリル基、5-メチルチアゾリル基、2,4-ジメチルチアゾリル基、2,5-ジメチルチアゾリル基、4,5-ジメチルチアゾリル基、2-クロロチアゾリル基、4-クロロチアゾリル基、5-クロロチアゾリル基、2,4-ジクロロチアゾリル基、2,5-ジクロロチアゾリル基、4,5-ジクロロチアゾリル基、エテニル基、1-メチルエテニル基、プロベニル基、2-フェニルエテニル基、1-クロロエテニル基、2-クロロエテニル基、1,2-ジクロロエテニル基、2,2-ジクロロエテニル基、1,2,2-トリクロロエテニル基、1-ブロモエテニル基、2-ブロモエテニル基、フェニルヒドロキシメチル基、2-フェニル-1-ヒドロキシエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシエチル基、2-(3-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシエチル基、2-(4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシエチル基、ベンゾイル基、2-メチルベンゾイル基、3-メチルベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、3-メトキシベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2,3-ジメトキシベンゾイル基、2,4-ジメトキシベンゾイル基、2,5-ジメトキシベンゾイル基、3,5-ジメトキシベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2-フェニル-1-オキシエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2-(3-メトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2-(4-メトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-オ

キソエチル基、2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1-オキソエチル基、2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1-オキソエチル基、(2-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)メチル基、(3-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)メチル基、(4-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)メチル基、2-フェニル-1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル基、2, 2-ジフェニルエチル基、2, 2-ビス(2-メチルフェニル)エチル基、2, 2-ビス(3-メチルフェニル)エチル基、2, 2-ビス(4-メチルフェニル)エチル基、2, 2-ビス(2-メトキシフェニル)エチル基、2, 2-ビス(3-メトキシフェニル)エチル基、2, 2-ビス(4-メトキシフェニル)エチル基、3-インドリルメチル基、4-メトキシインドール-3-イルメチル基、5-メトキシインドール-3-イルメチル基、6-メトキシインドール-3-イルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、2-クロロフェノキシ基、3-クロロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基、ベンジルオキシ基、フルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、2-メチルフェニルアミノカルボニル基、3-メチルフェニルアミノカルボニル基、4-メチルフェニルアミノカルボニル基、2-メトキシフェニルアミノカルボニル基、3-メトキシフェニルアミノカルボニル基、4-メトキシフェニルアミノカルボニル基、2, 3-ジメトキシフェニルアミノカルボニル基、2, 4-ジメトキシフェニルアミノカルボニル基、2, 5-ジメトキシフェニルアミノカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノカルボニル基、1-ナフチルアミノカルボニル基、2-ナフチルアミノカルボニル基、2-ピリジルアミノカルボニル基、3-ピリジルアミノカルボニル

基、4-ピリジルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、フェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノメチル基、2-メチルフェニルアミノメチル基、3-メチルフェニルアミノメチル基、4-メチルフェニルアミノメチル基、2-メトキシフェニルアミノメチル基、3-メトキシフェニルアミノメチル基、4-メトキシフェニルアミノメチル基、2,3-ジメトキシフェニルアミノメチル基、2,4-ジメトキシフェニルアミノメチル基、2,5-ジメトキシフェニルアミノメチル基、2-フルオロフェニルアミノメチル基、3-フルオロフェニルアミノメチル基、4-フルオロフェニルアミノメチル基、2-クロロフェニルアミノメチル基、3-クロロフェニルアミノメチル基、4-クロロフェニルアミノメチル基、2-ブロモフェニルアミノメチル基、3-ブロモフェニルアミノメチル基、4-ブロモフェニルアミノメチル基、2-フェノキシエチル基、3-フェノキシエチル基、4-フェノキシエチル基又はフェニルチオメチル基であり、より好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,5-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-ア

ミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-ニトロフェニル基、4-メトキシ-3-ニトロフェニル基、5-アセチル-2-メトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、2-クロロ-4,5-メチレンジオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3,4-ジベンジルオキシフェニル基、4-ホルミルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-フェニルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、2,6-ジクロロピリジン-4-イル基、3,5-ジメチルイソオキサゾリン-3-イル基、2-メチル-1,3-チアゾリン-3-イル基、2-クロロ-4-チエニル基、エテニル基、1-メチルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-クロロエテニル基、1,2-ジクロロエテニル基、2,

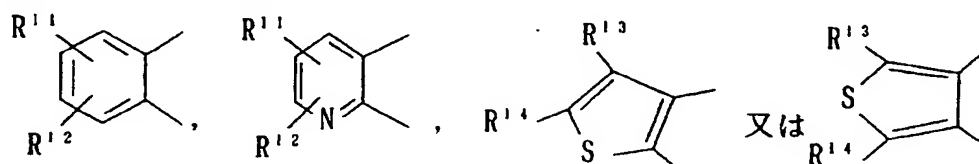
2-ジクロロエチル基、1-ブロモエチル基、フェニルヒドロキシメチル基、2-フェニル-1-ヒドロキシエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシエチル基、ベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、2,5-ジメトキシベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2-フェニル-1-オキソエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-オキソエチル基、2-(2,5-ジメトキシフェニル)-1-オキソエチル基、(2-メトキシフェニル)(2-テトラヒドロピラニルオキシ)メチル基、2-フェニル-1-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチル基、2,2-ジフェニルエチル基、3-インドリルメチル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、エトキシ基、4-クロロフェノキシ基、ベンジルオキシ基、ブロモメチル基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、4-メチルフェニルアミノカルボニル基、2-メトキシフェニルアミノカルボニル基、2,5-ジメトキシフェニルアミノカルボニル基、3,4,5-トリメトキシフェニルアミノカルボニル基、1-ナフチルアミノカルボニル基、3-ピリジルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、フェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノメチル基、4-メチルフェニルアミノメチル基、2-メトキシフェニルアミノメチル基、2,5-ジメトキシフェニルアミノメチル基、3-フルオロフェニルアミノメチル基、2-フェノキシエチル基又はフェニルチオメチル基であり、特に好ましくはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4

ークロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-ホルミルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニルアミノフェニル基、4-ビス(メチルスルホニル)アミノフェニル基、2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、2, 6-ジクロロピリジン-4-イル基、エテニル基、1-メチルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-クロロエテニル基、1-ブロモエテニル基、1, 2-ジクロロエテニル基、2, 2-ジクロロエテニル基、フェニルヒドロキシメチル基、2-フェニル-1-ヒドロキシエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシエチル基、ベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2, 5-ジメトキシベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2-フェニル-1-オキシエチル基、2-(2-メトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1-オキシエチル基、2, 2-ジフェニルエチル基、3-インドリルメチル基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、エトキシ基、4-クロロフェノキシ基、ベンジルオキシ基、ブロモメチル基、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、4-メチルフェニルアミノカルボニル基、2-メトキシフェニルアミノカルボニ

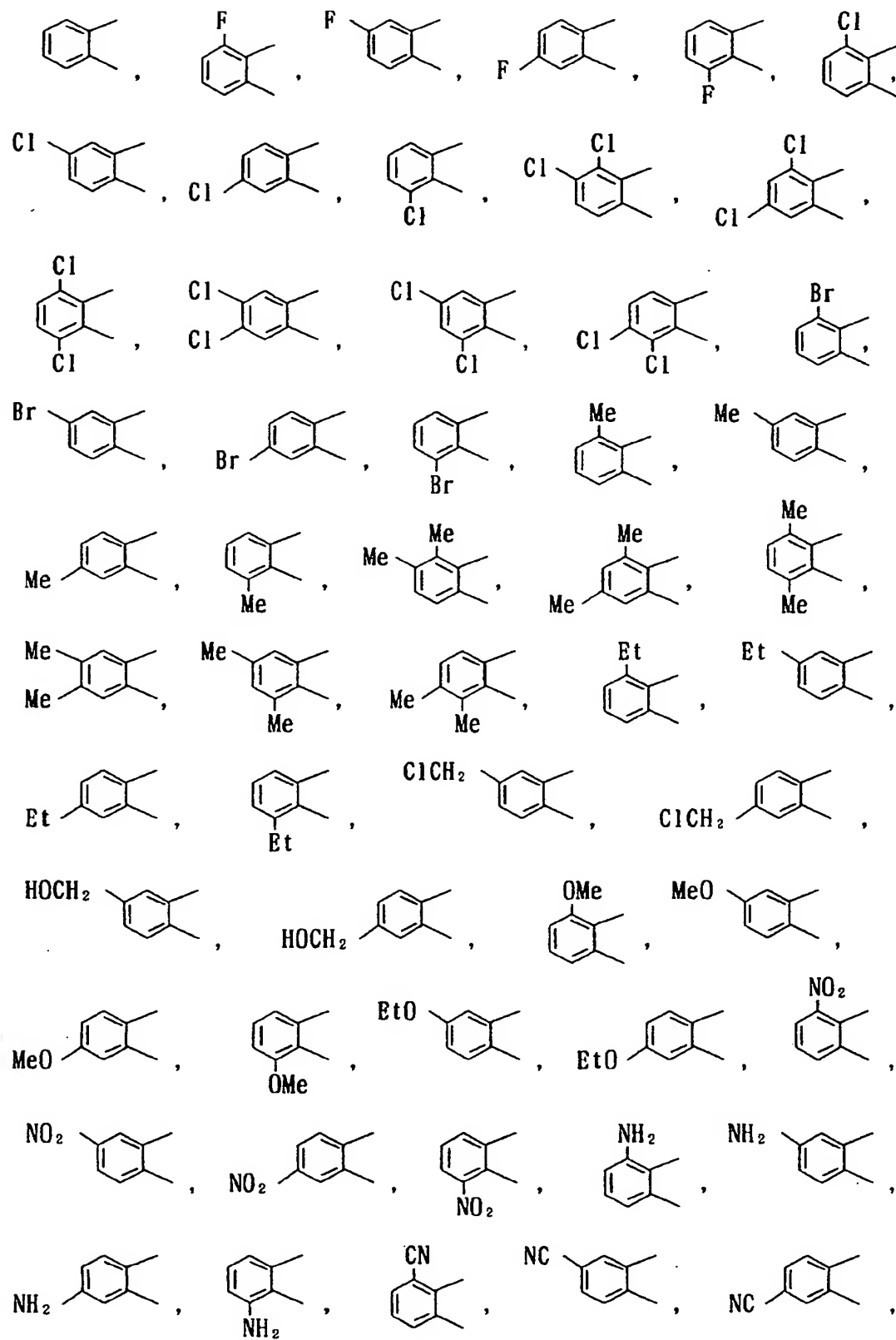
ル基、2, 5-ジメトキシフェニルアミノカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニルアミノカルボニル基、フェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェニルアミノメチル基、2-メトキシフェニルアミノメチル基、2, 5-ジメトキシフェニルアミノメチル基、3-フルオロフェニルアミノメチル基又はフェニルチオメチル基である。

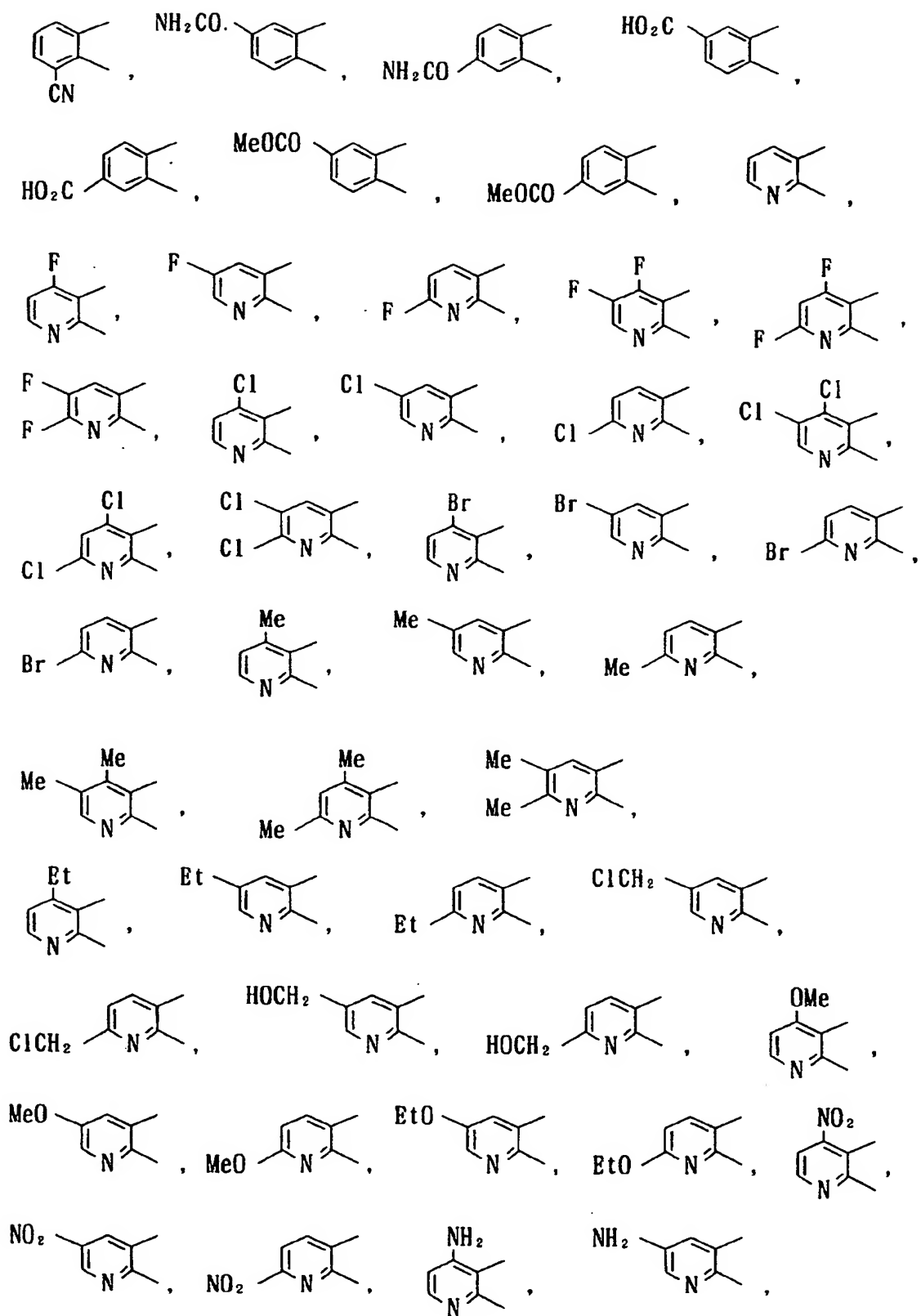
R⁴ は水素原子又はハロゲン原子を表すが、好ましくは水素原子である。

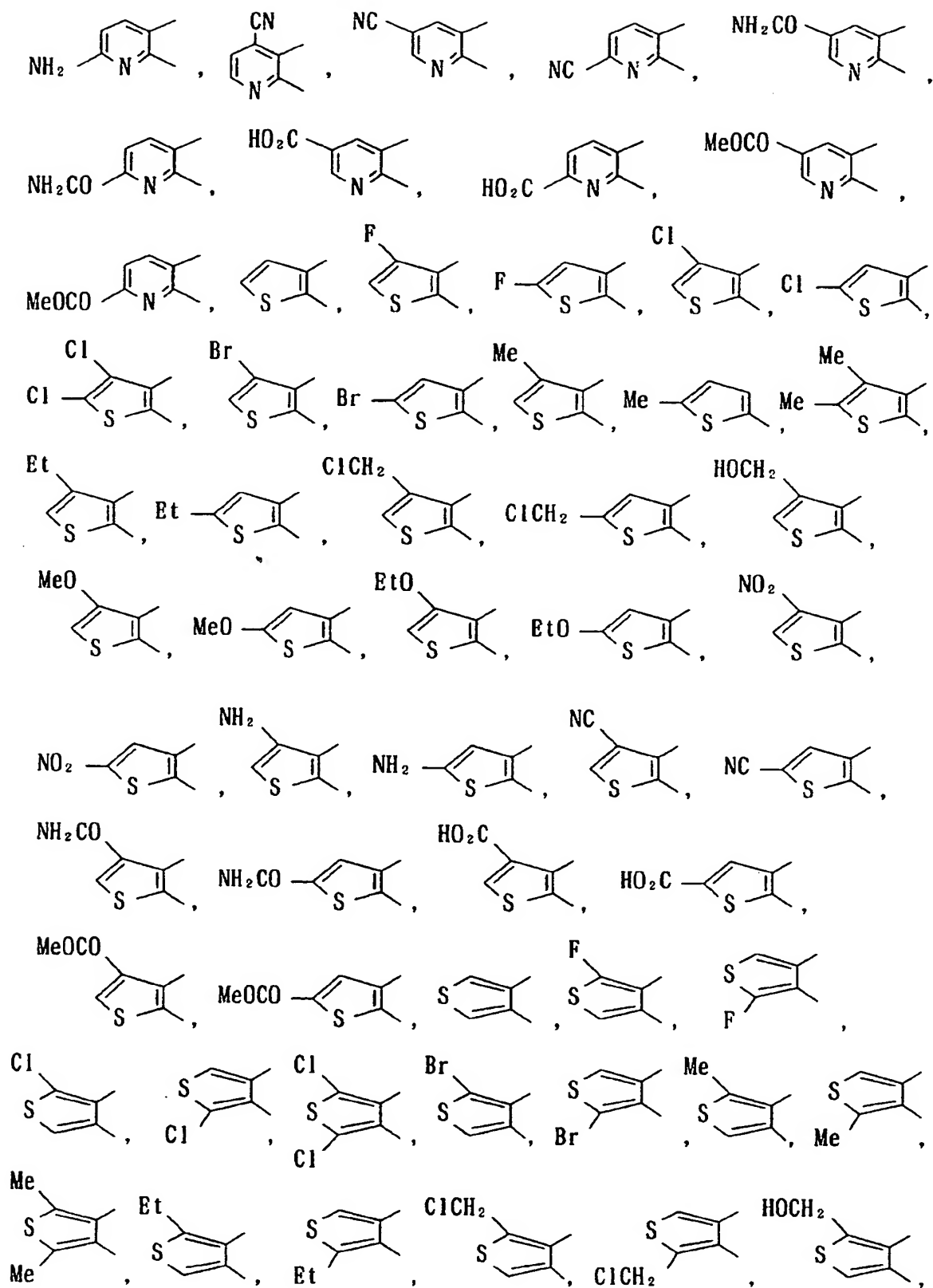
環Aは次の中から選ばれる環

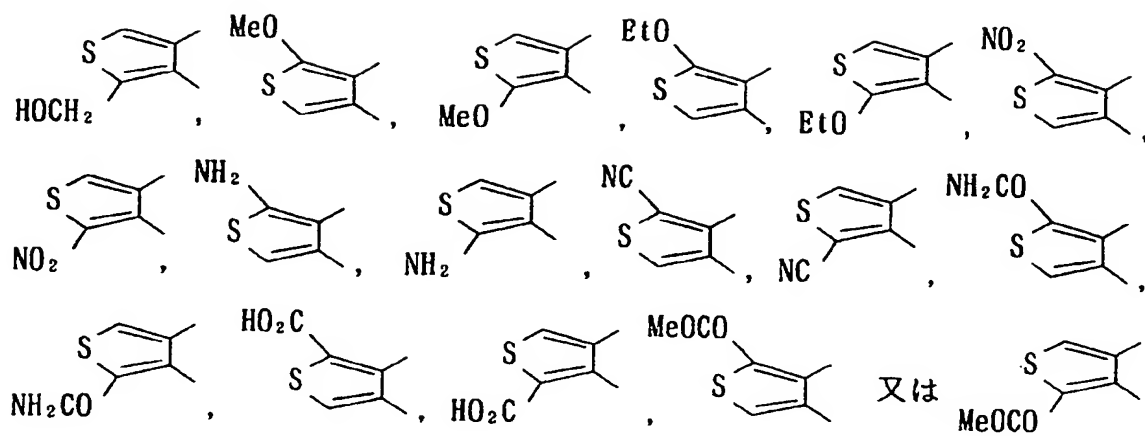


(ここで、R¹¹及びR¹²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(該低級アルキル基はハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基により置換されてもよい。)、低級アルケニル基、アラルキル基、低級アルキル基で置換されたアラルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基であり、R¹³及びR¹⁴は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シクロアルキル基、低級アルキルカルボニル基である。)を表すが、好ましくは

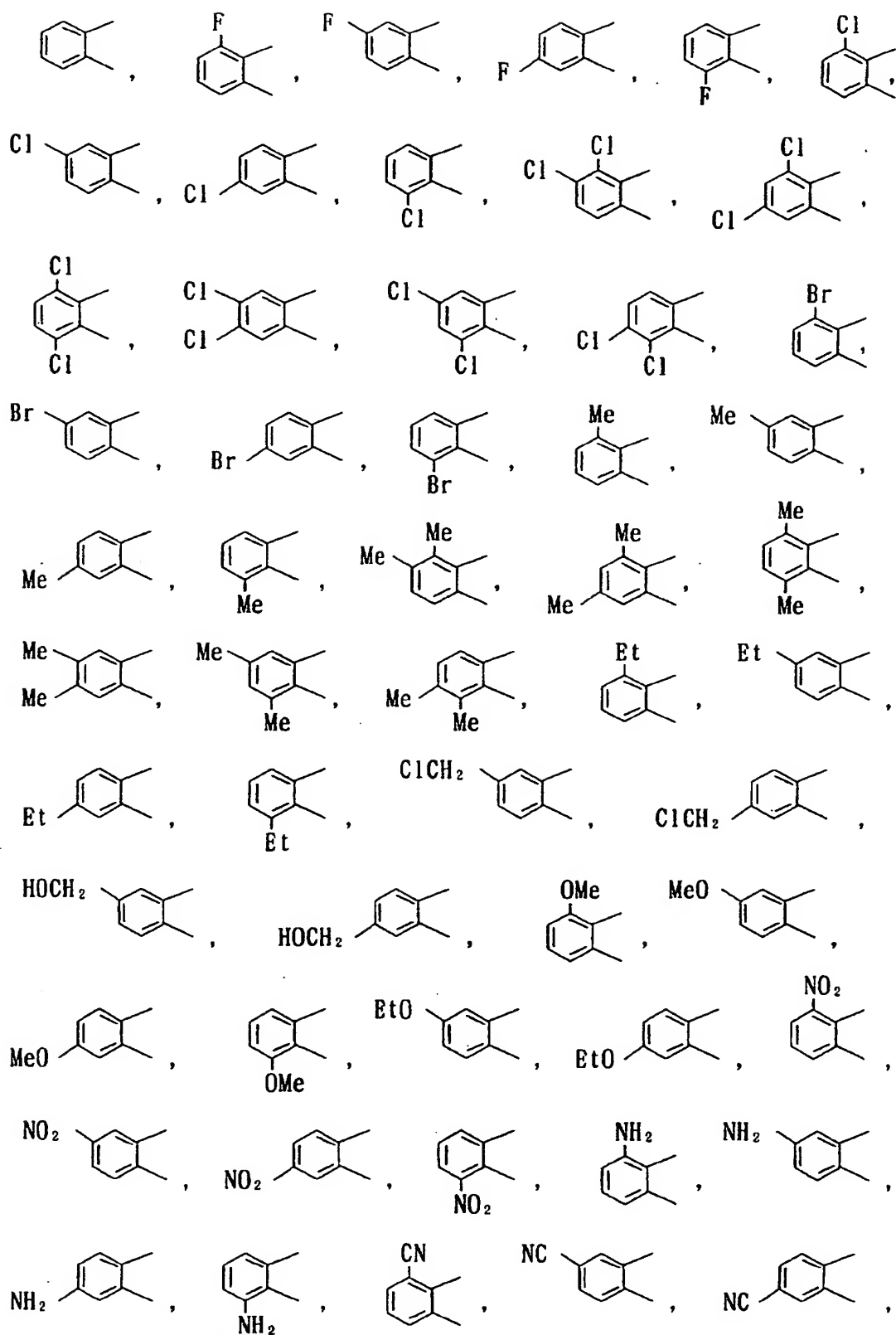


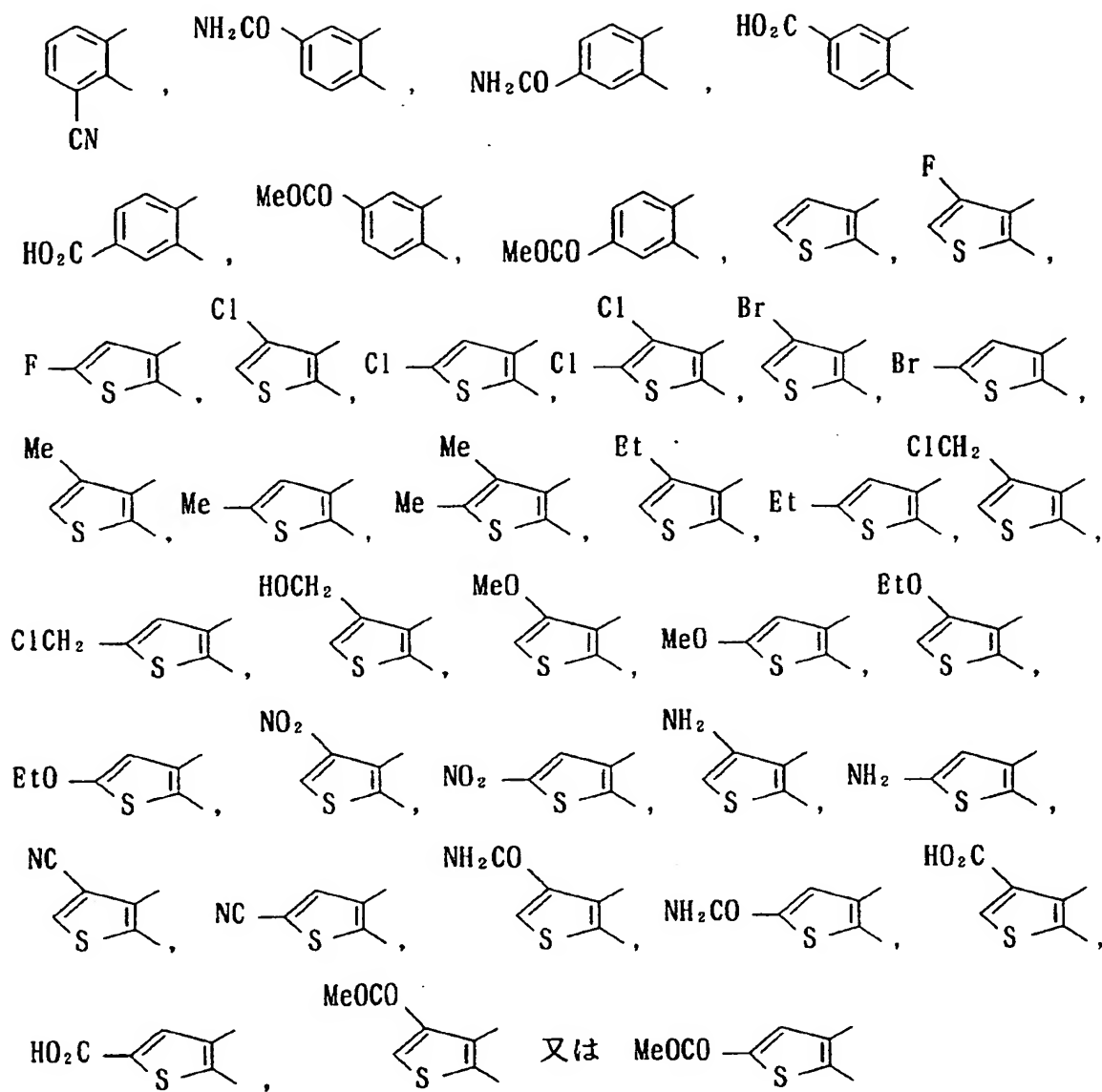




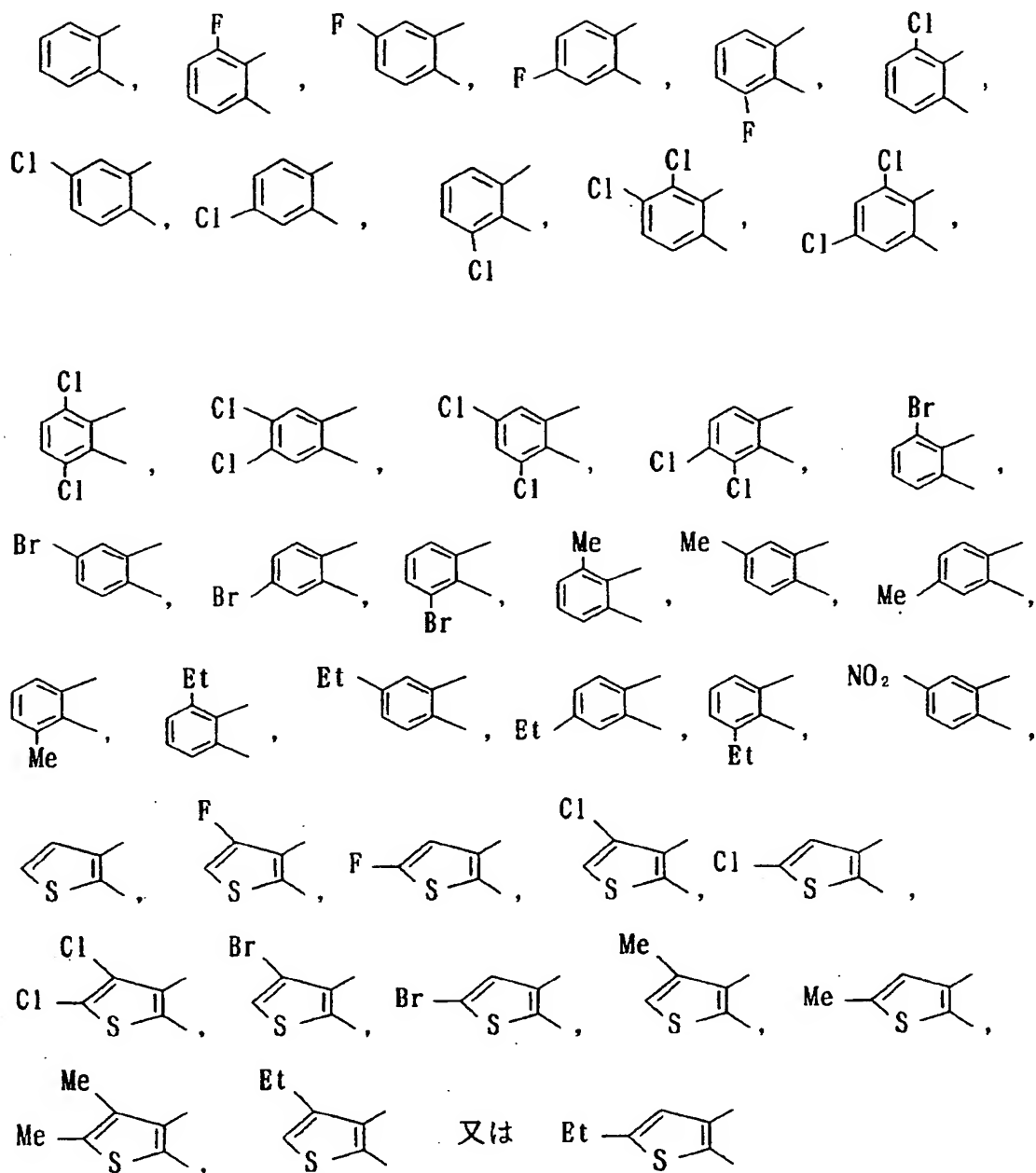


であり、より好ましくは

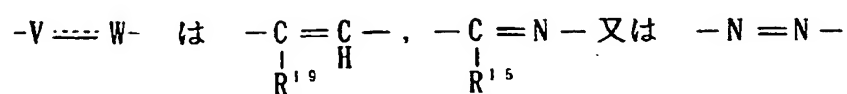




であり、特に好ましくは

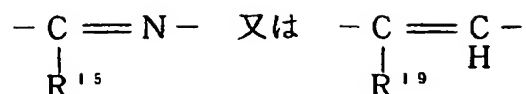


である。

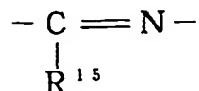


(ここで R^{15} は低級アルキル基を表し、 R^{19} は水素原子又は低級アルキル基を表

す。)を表すが、好ましくは

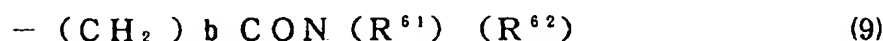
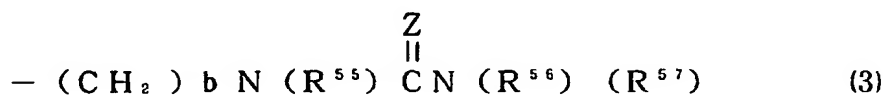


(R^{15} 及び R^{19} は前記と同様の意味を表す。)であり、特に好ましくは

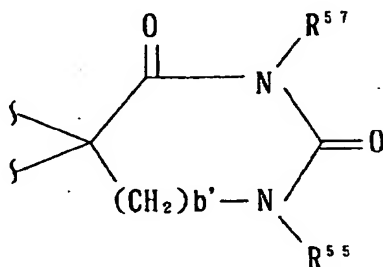


(R^{15} は前記と同様の意味を表す。)である。

R^{51} および R^{52} としては、好ましくは R^{51} は水素原子、置換されてもよいアール基、置換されてもよいヘテロアール基、アラルキル基、ヘテロアールアルキル基又は式：



(b 、 Z 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{a56} 、 R^{57} 、 R^{59} 、 R^{61} 及び R^{62} は前記と同様の意味を表す。)から選ばれる基を表し、 R^{52} は水素原子又は $-C O O R^{53}$ を表すか(R^{53} は前記と同様の意味を表す。)、あるいは R^{51} と R^{52} が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに式：

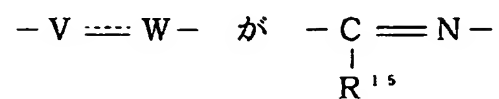


(b' 、 R^{55} 及び R^{57} は前記と同様の意味を表す。)で表されるスピロ環を形成する基を表す。

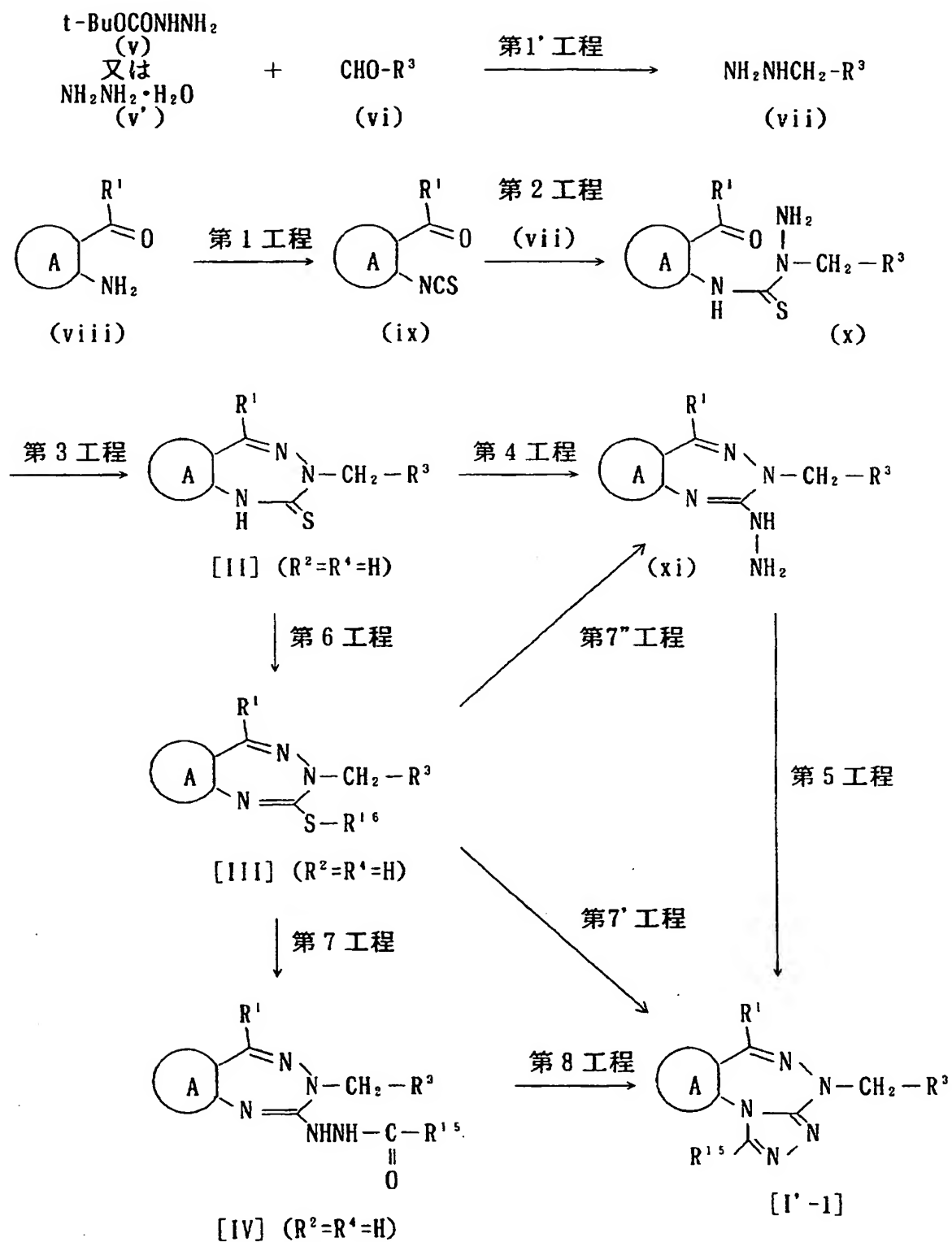
次に、本発明に係わる一般式〔I'〕で表されるトリアゼピン化合物の製造方法を説明する。

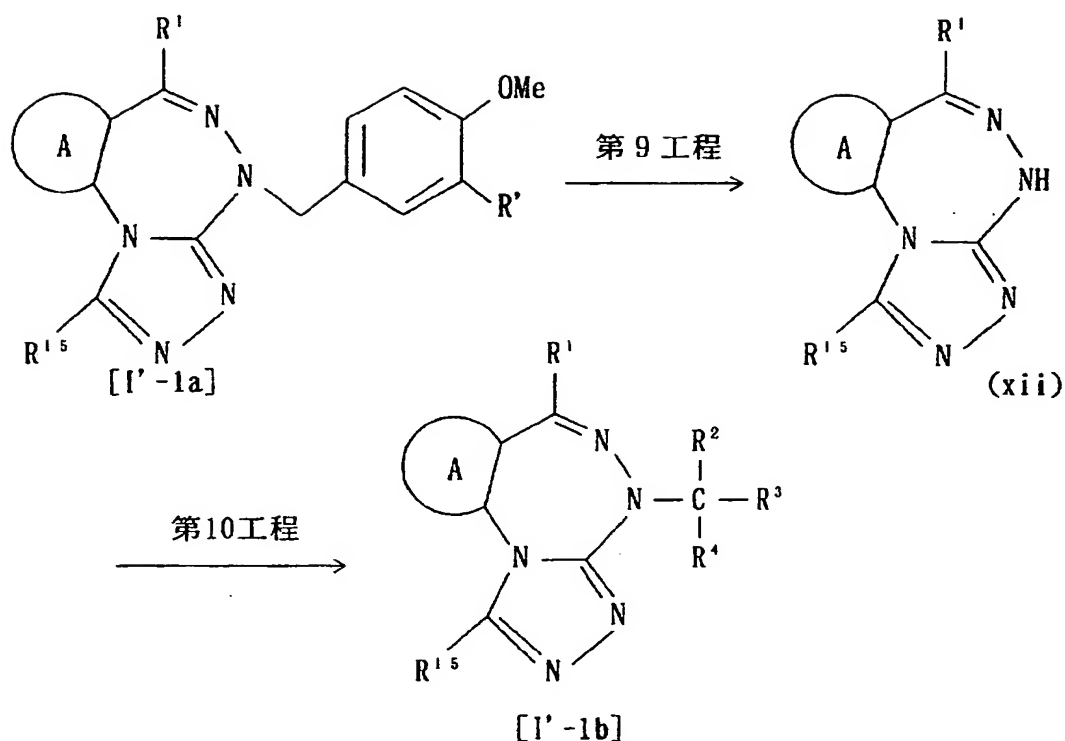
製造法 1

ここでは一般式〔I'〕で表される化合物のうち



(R^{15} は前記と同様の意味を表す。)であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である目的化合物〔I' - 1〕の製造方法を示す。





第1工程

公知の又は特開平2-256681号公報、米国特許第4,144,233号明細書、Journal of Organometallic Chemistry, 215, 139-150 (1981), J. Org. Chem., 56, 3750 (1991), Synthesis, 677 (1980)及びその引用文献、特開昭53-121791号公報、Heterocycles, 31, 1241 (1990), 特開昭64-85978号公報に記載の方法によって得られるケトン化合物(viii) (R^1 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、トルエン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール、ジ-2-ピリジルチオカーボネート、ジエチルチオカルバミルクロリド又は二硫化炭素と反応させることにより、化合物(ix) (R^1 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この反応には、上記の他にも一般的に用い

られるイソチオシアネート合成法を用いることもできる。

第1' 工程

この工程は、第2工程で用いるヒドラジン化合物(vii)を調製するための工程である。

カルバジン酸tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニルヒドラジン)(v)及びアルデヒド化合物(vi)(R³は前記と同様の意味を表す。)を反応させてできるシッフ塩基を、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素又はラネーニッケル等の触媒を用いて接触還元が付す。次いで塩酸等の酸を用いて、tert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより所望のヒドラジン化合物(vii)(R³は前記と同様の意味を表す。)又はその塩が得られる。これらの反応に用いる溶媒としては、反応に関与しないものなら如何なるものでもよく、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、水、酢酸等あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。又、保護基としてはtert-ブトキシカルボニル基以外にも通常アミノ基の保護基として用いられるものなら如何なるものでもよく、脱保護の方法も、該保護基を脱保護するために通常用いられる方法を行えばよい。又、tert-ブトキシカルボニルヒドラジンの様な保護されたヒドラジンの代わりに、ヒドラジン-水和物(v')を用いることもできる。この場合、脱保護の操作は行わなくてもよい。

第2工程

第1工程で得られる化合物(ix)をジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、第1'工程で得られたヒドラジン化合物(vii)又はその塩と氷冷下乃至加熱下、好ましくは氷冷下乃至室温で反応させることにより化合物(x)

(R¹、R³、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。ヒドラジン化合物の塩を用いる場合は、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を加えることが望ま

しい。

第3工程

第2工程で得られる化合物(x)をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、塩酸、硫酸又は臭化水素酸等の無機酸若しくはp-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸の存在下で加熱することにより、化合物[II] (R^1 、 R^3 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)又はその塩が得られる。

又、第2工程で得られた化合物を単離することなく引き続き第3工程を行うこともできる。

第4工程

第3工程で得られる化合物[II]をテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、ヒドラジン又はその水和物と室温乃至加熱下で反応させることにより、化合物(xi) (R^1 、 R^3 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第5工程

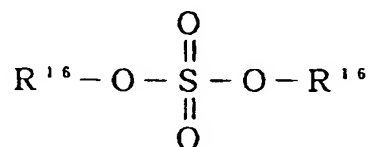
第4工程で得られる化合物(xi)をベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、 $R^{15}-C(OEt)_3$

(R^{15} は前記同様の意味を表す。)で表されるオルソエステル類と、加熱下、好ましくは加熱還流下で反応させることにより、目的化合物[I'-1] (R^1 、 R^3 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この反応において酢酸、p-トルエンスルホン酸又はシリカゲル等の酸を加えることが好ましい場合がある。

第6工程

本工程及び次工程は、化合物[II]から別経路を経て目的化合物[I'-1]を得る工程である。

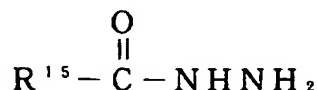
第3工程で得られる化合物 [II] をN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解又は懸濁し、水素化ナトリウムを加える。次いで $R^{16}-Hal$ (R^{16} は低級アルキル基を表し、 Hal はハロゲン原子を表す。) で表されるハロゲン化アルキルと反応させることにより、化合物 [III] (R^1 、 R^3 、 R^{16} 、 A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。あるいは化合物 [II] をアセトン、メチルエチルケトン、トルエン等の溶媒中、或いはメタノール、エタノール、又はこれらと水との混合溶媒中、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基存在下で $R^{16}-Hal$ 或いは



(R^{16} 、 Hal はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) と反応させてもよい。

第7工程

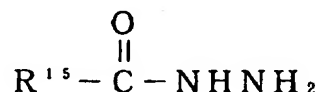
第6工程で得られる化合物 [III] をエタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トルエン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒に溶解又は懸濁し、



(R^{15} は前記と同様の意味を表す。) を加えて、加熱、好ましくは加熱還流することにより、化合物 [IV] (R^1 、 R^3 、 R^{15} 、 A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。この場合、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を加えることが好ましい場合がある。

第7' 工程

第6工程で得られる化合物 [III] を、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、トルエン等の溶媒に溶解又は懸濁し、

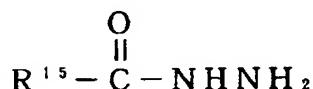


(R^{15} は前記と同様の意味を表す。)を加えて、加熱、好ましくは $90^{\circ}\text{C} \sim 110^{\circ}\text{C}$ 又はそれ以上の温度で反応させることにより、目的化合物[$I' - 1$](R^1 、 R^3 、 R^{15} 、 A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この場合も、酢酸、p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を加えることが好ましい。またこれらの酸を化合物[III]に対し、一当量以上加えると化合物[$I' - 1$]の塩を直接得ることができる。

第7"工程

この工程は、化合物(xi)を得る別方法である。

化合物[III]をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、第7工程で示した



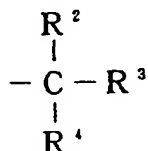
の代わりにヒドラジンと反応させることにより、化合物(xi)が得られる。

第8工程

第7工程で得られる化合物[IV]をベンゼン又はトルエン等の溶媒中で、加熱、好ましくは加熱還流することにより、目的化合物[$I' - 1$]が得られる。この反応において、酢酸、p-トルエンスルホン酸又は塩酸等の酸を加えることが好ましい場合がある。

第9工程

本工程及び次工程は、 R^2 、 R^4 が水素原子であり、 R^3 が4-メトキシフェニル基又は3,4-ジメトキシフェニル基である化合物の



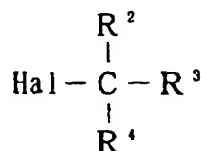
部分を置換する工程である。

化合物[$I' - 1$]のうち R^2 、 R^4 が水素原子であり、 R^3 が4-メトキシ

フェニル基又は3, 4-ジメトキシフェニル基である化合物 [I' - 1a] (反応工程図中、R' は水素原子又はメトキシ基を表し、R¹、R¹⁵、Aは前記と同様の意味を表す。) をクロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸、トリフルオロ酢酸等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸又は臭化水素酸等の強酸存在下で反応させることにより、化合物 (xii) (R¹、R¹⁵、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。又、この反応においてフェノール、アニソール又はチオアニソール等のベンジルカチオン捕捉剤を加えることが好ましい場合がある。この工程において酸に不安定な保護基の除去を同時に実施することもできる。例えば、カルボン酸 *tert*-ブチルエステル化合物 (R¹ で示されるアリール基上の置換基が *tert*-ブトキシカルボニル基である化合物) をカルボン酸化合物 (R¹ で示されるアリール基上の置換基がカルボキシ基である化合物) に変換することができる。更にこの工程でアルコールを加えることによって、得られたカルボン酸化合物を、反応に用いたアルコールとのエステルに変換することができる。

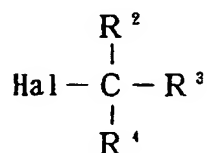
第10工程の1

第9工程で得られる化合物 (xii) をN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、ジクロロメタン、クロロホルム、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、リチウム ビス(トリメチルシリル) アミド、リチウム ジイソプロピルアミド、ソディウム アミド (ナトリウム アミド) 等の塩基存在下、氷冷下乃至加熱下、好ましくは氷冷下乃至室温で



(Hal はハロゲン原子を表し、R²、R³、R⁴ はそれぞれ前記と同様の意味

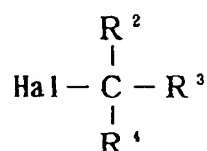
を表す。)と反応させることにより、目的化合物 [I' - 1 b] (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この反応において、反応させる



の反応性及び安定性により、用いる塩基を適宜選択し、且つ場合によってはこれら塩基を適宜組み合わせて用いてもよい。

第10工程の2

第10工程の1で示した R^2 及び R^4 が水素原子である



を用いて反応を行う時、第10工程の1と同じ溶媒及び塩基を用いて空気(酸素)存在下で反応を行うと、 R^2 が水酸基、 R^4 が水素原子である目的化合物 [I' - 1 b] が製造されることもある。

第10工程の3

エドワードらの方法 [テトラヘドロン レターズ、31巻、3417頁 (1990年) [Tetrahedron Lett., 31, 3417(1990)]] に従い、化合物 (xii) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン又はN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、 $R^3 R^4 CHOH$ (R^3 、 R^4 はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で表されるアルコール化合物及びトリフェニルホスフィンと反応させる。次いでその反応系中にジアルキルアゾジカルボキシレートを加え、氷冷下乃至40℃、好ましくは室温又は25℃で反応させることにより、 R^2 が水素原子を表す目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の4

化合物 (xii) をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノ

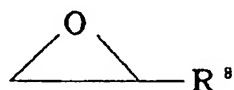
ール等の溶媒を用い、ホルムアルデヒド水溶液及び用いた溶媒 ($R^{3''}$ CH_2OH) ($R^{3''}$ は低級アルキル基を表す。) を試薬とし、又はホルムアルデヒド水溶液及び $Y'NH_2$ (Y' は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表す。) と室温乃至加熱還流下で反応させることにより、 R^2 及び R^4 が共に水素原子を表し、 R^3 が低級アルコキシ基又は $-NH Y'$ (Y' は前記と同様の意味を表す。) で表される目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。

第10工程の5

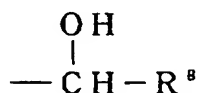
化合物 (xii) をジクロロメタン、クロロホルム、 N, N -ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン、無水アセトニトリル等の溶媒中で、必要に応じて水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン若しくは N, N -ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下で、 $Y'NCO$ (Y' は前記と同様の意味を表す。) で表されるイソシアネート化合物と反応させることにより、 R^2 、 R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成し、 R^3 が $-NH Y'$ (Y' は前記と同様の意味を表す。) で表される目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。

第10工程の6

化合物 (xii) を N, N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフラン等の溶媒中で、水素化ナトリウム又は水素化カリウム等の塩基存在下で



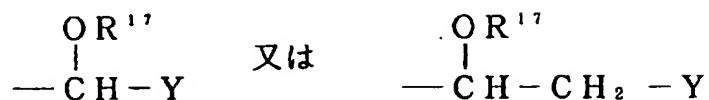
(R^8 は前記と同様の意味を表す。) で表されるオキシラン化合物と反応させることにより、 R^2 及び R^4 が共に水素原子を表し、 R^3 が



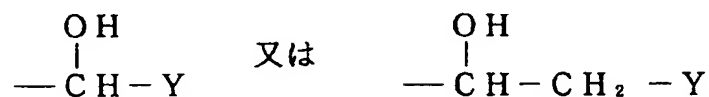
(R^8 は前記と同様の意味を表す。) で表される目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。

第10工程の7

第10工程の1で得られるもののうち R^3 が



(R^{17} は水酸基の保護基を表し、Yは前記と同様の意味を表す。)で表される化合物の該保護基を除去すれば、 R^3 が



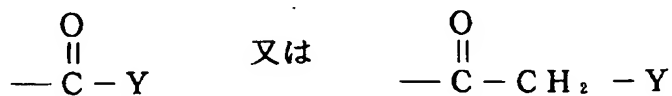
(Yは前記と同様の意味を表す。)で表される目的化合物[I'-1b]が得られる。水酸基の保護基としては通常用いられるものであれば如何なるものでもよく、例えばテトラヒドロピラニル基を用いた場合、溶媒はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム等反応に関与しないものなら如何なるものでもよく、試薬はp-トルエンスルホン酸、ピリジニウム-p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸、あるいは塩酸、硫酸又は臭化水素酸等の無機酸を用いることができる。

第10工程の8

第10工程の6又は7で得られる、 R^3 が



で表される化合物を酢酸、ピリジン、ジクロロメタン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、三酸化クロム、ピリジニウムクロロクロメート、ピリジニウムクロメート、ジョーンズ試薬(三酸化クロム、硫酸混合物)又はジメチルスルホキシドと塩化オキザリルより調製される酸化剤等の酸化剤による酸化反応に付すことにより、 R^3 が



(Yは前記と同様の意味を表す。)で表される目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の9

第10工程の1で得られるもののうちR³ が-CO₂ Et基で表される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基と反応させることにより、R³ が-CO₂ H基で表される目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の10

第10工程の9で得られる、R³ が-CO₂ H基で表される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジクロロメタン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、クロロ炭酸エチル又はクロロ炭酸イソブチル等のハロゲン化炭酸アルキル及びR⁸ NH₂ (R⁸ は前記と同様の意味を表す。)と反応させることにより、R³ が-CONHR⁸ (R⁸ は前記と同様の意味を表す。)で表される目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。或いは通常のペプチド結合形成方法に従い、R³ が-CONHR⁸ である目的化合物 [I' - 1 b] を得る(「ペプチド合成の基礎と実験」、泉屋信夫著、丸善(株)、1985年)。

第10工程の11

第10工程の1で得られるもののうちR³ が-CH₂-Hal基(Halはハロゲン原子を表す。)で表される化合物をエタノール、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン、アニシジン、ピリジン等の塩基の存在下又は非存在下、Y' NH₂ (Y' は前記と同様の意味を表す。)又はY' SH (Y' は前

記と同様の意味を表す。)と反応させることにより、 R^3 が $-CH_2NHY'$ 基 (Y' は前記と同様の意味を表す。)又は $-CH_2SY'$ 基 (Y' は前記と同様の意味を表す。)で表される目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。

第10工程の12

第10工程の1で得られるもののうち R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がニトロ基である化合物をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、1,4-ジオキサン、酢酸、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒又はラネーニッケル等の触媒存在下、水素による接触還元が付すか、前記触媒存在下、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエンを用いる接触還元が付す。又は前記溶媒中で、水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いる還元反応に付すことにより、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がアミノ基である目的化合物 $[I' - 1b]$ 又は該置換基がホルミルアミノ基である目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。又、場合によってはこれらの混合物が得られることもあり、その場合は通常行われる分離方法を行えばよい。

第10工程の13

第10工程の12で得られる、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がアミノ基である化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、無水酢酸、無水酢酸及びギ酸、塩化アセチル等のアシル化剤、又は塩化メタンスルホニル等のハロゲン化アルキルスルホニルと反応させることにより、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がアシルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基又はビス(アルキルスルホニル)アミノ基である目的化合物 $[I' - 1b]$ が得られる。又、場合によってはトリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えることが好ましい。

第10工程の14

第10工程の12で得られる、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がアミノ基である化合物をメタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、ホルムアルデヒド水溶液存在下でパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素又はパラジウム黒等を触媒として水素雰囲気下で還元反応に付すことにより、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がメチルアミノ基又はジメチルアミノ基である目的化合物〔I' - 1b〕が得られる。又、場合によってはこれらの混合物が得られることもあり、その場合は通常行われる分離方法を行えばよい。

第10工程の15

第10工程の1で得られるもののうち R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基がベンジルオキシ基である化合物をメタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、1, 4-ジオキサン、酢酸等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素又はパラジウム黒等を触媒として、水素雰囲気下で還元反応に付すか、あるいはパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒又はラネーニッケル等の触媒存在下、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエンを用いる接触還元を付すことにより、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基が水酸基である目的化合物〔I' - 1b〕が得られる。該置換基がジベンジルオキシ基の場合は上記の反応により対応するカテコール化合物を得る。

第10工程の16

第10工程の15で得られる、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基が水酸基である化合物をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中で、ジアゾメタン又はジアゾエタン等のジアゾアルカンと反応させることにより、 R^3 が置換アリール基又は置換ヘテロアリール基であって、該置換基が低級アルコキシ基である目的化合物〔I' -

1 b] が得られる。

第10工程の17

第10工程の1で得られるもののうちR³ がピリジル基である化合物をジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、ヘキサン、ジオキサン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸または過酸化水素で酸化することにより、R³ がピリジン-1-オキシド基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の18

第10工程の1で得られるもののうちR¹ が置換アリール基であって、該置換基が低級アルコキシカルボニル基である化合物を、Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc. (1991))に記載の方法に従い、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、0℃~100℃の温度範囲、好ましくは0℃から室温の範囲で反応させ、脱保護することにより、低級アルコキシカルボニル基をカルボキシ基に変換して、R¹ が置換アリール基であって、該置換基がカルボキシ基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

あるいは、上記反応を上記文献に従い、上記溶媒中、塩酸、硫酸等の無機酸を用いて脱保護することもできる。

第10工程の19

第10工程の18で得られたR¹ が置換アリール基であって、該置換基がカルボキシ基である化合物を、T. Shioiri等の方法[Journal of American Chemical Society, 94, 6203 (1972)]に従い、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジドを用いて、改良クルチウス反応に付すことにより、R¹ が

置換アリール基であって、該置換基がアルコキシカルボニルアミノ基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の20

第10工程の19で得られたR' が置換アリール基であって、該置換基がアルコキシカルボニルアミノ基である化合物を、Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc. (1991))に記載の方法に従い、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、又はそれらと水の混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、室温乃至加温下で脱保護することにより、R' が置換アリール基であって、該置換基がアミノ基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の21

第10工程の20で得られたR' が置換アリール基であって、該置換基がアミノ基である化合物を、Oxidations in Organic Chemistry (American Chemical Society (1990))に記載の方法に従い、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、酢酸等の溶媒中、過ホウ酸ナトリウム等の酸化剤を用いて酸化することにより、R' が置換アリール基であって、該置換基がニトロ基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の22

第10工程の1で得られるもののうちR²、R⁴ が水素原子であり、R³ が置換フェニル基であって、該置換基がシアノ基である化合物から、Journal of Medicinal Chemistry, 27, 1565 (1984)に記載の方法、又はK. Raman等の方法[J. Heterocycl. Chem. 17, 1137 (1980)]に従って、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム、塩酸、酢酸等の酸の存在下、アジ化ナトリウムと反応させることにより、R³ が置換フ

フェニル基であって、該置換基がテトラゾリル基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の23

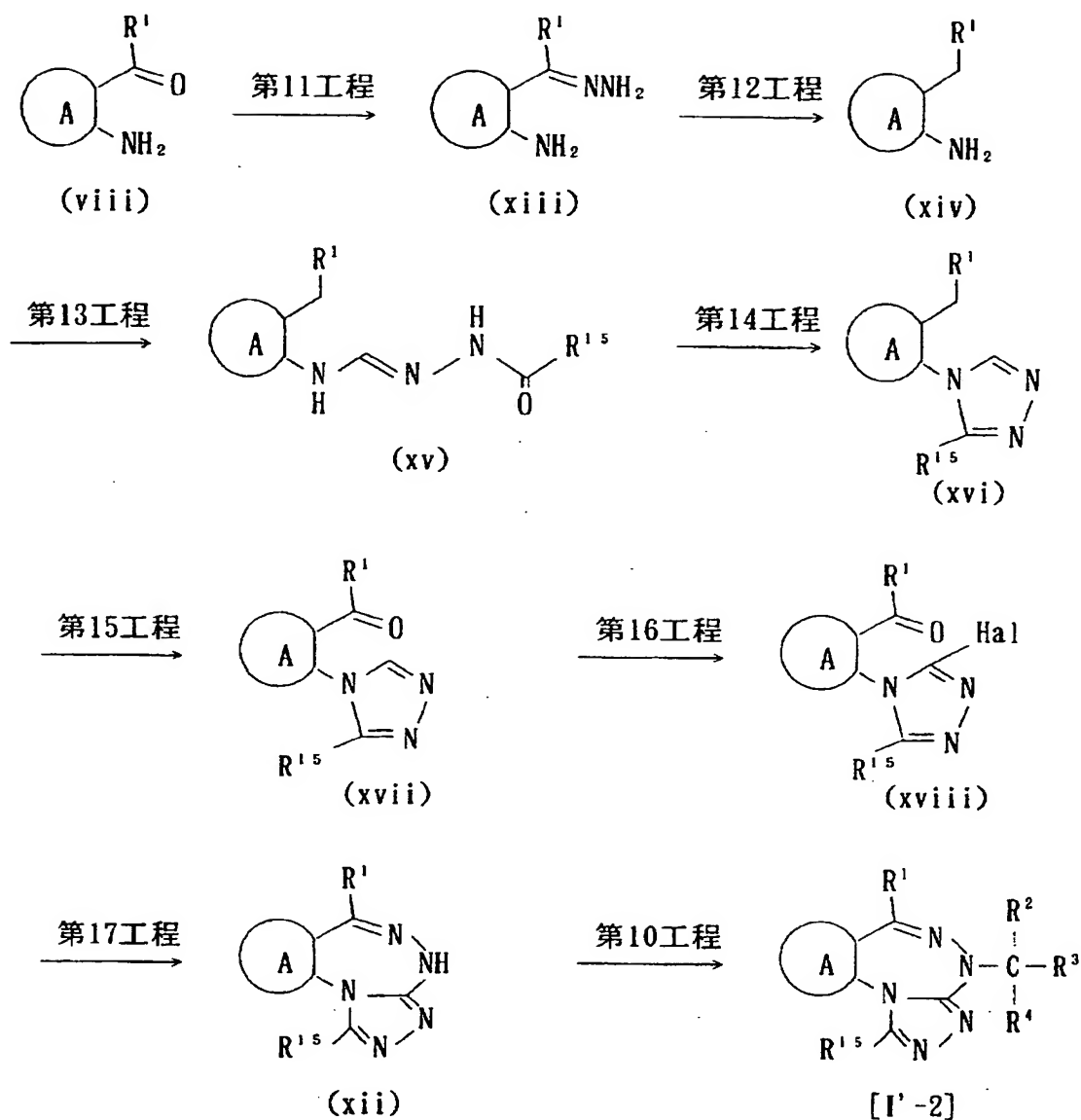
第10工程の22で得られたR³が置換フェニル基であって、該置換基がテトラゾリル基である化合物を、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、プロパノール等の溶媒中で、ジアゾメタン等のジアゾアルカンと反応させることにより、R³が置換フェニル基であって、該置換基がアルキルテトラゾリル基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

第10工程の24

第10工程の1で得られるもののうちR²及びR⁴が水素原子であり、R³が低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等）で置換されたフェニル基である化合物を、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基と反応させることにより、R²及びR⁴が水素原子であり、R³がカルボキシ基で置換されたフェニル基である目的化合物 [I' - 1 b] が得られる。

製造法2

ここでは製造法1で示した製造方法の別方法による目的化合物 [I' - 2] の製造方法を示す。



第11工程

化合物 (viii) をジエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、ヒドラジンと加熱下、好ましくは150℃以上で反応させることにより、化合物 (xiii) (R^1 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第12工程

第11工程で得られる化合物(xiii)をジエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基存在下で加熱、好ましくは80℃～150℃で反応させることにより、化合物(xiv) (R^1 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第13工程

第12工程で得られる化合物(xiv)及びトリエチルオルソホルメート等のトリ低級アルキルオルソホルメートを加熱下、好ましくは100～150℃で反応させる。次いで、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒中で、 $R^{15}CONH NH_2$ (R^{15} は前記と同様の意味を表す。)で表されるアシルヒドラジド化合物と好ましくは室温で反応させることにより、化合物(xv) (R^1 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第14工程

第13工程で得られる化合物(xv)をジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下で反応させることにより、化合物(xvi) (R^1 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第15工程

第14工程で得られる化合物(xvi)を酢酸、ピリジン、ジクロロメタン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、三酸化クロム、ピリジニウムクロクロメート、ジョーンズ試薬等の酸化剤による酸化反応に付すことにより、化合物(xvii) (R^1 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第16工程

化合物(xvii)を四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下で、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、四臭化炭素

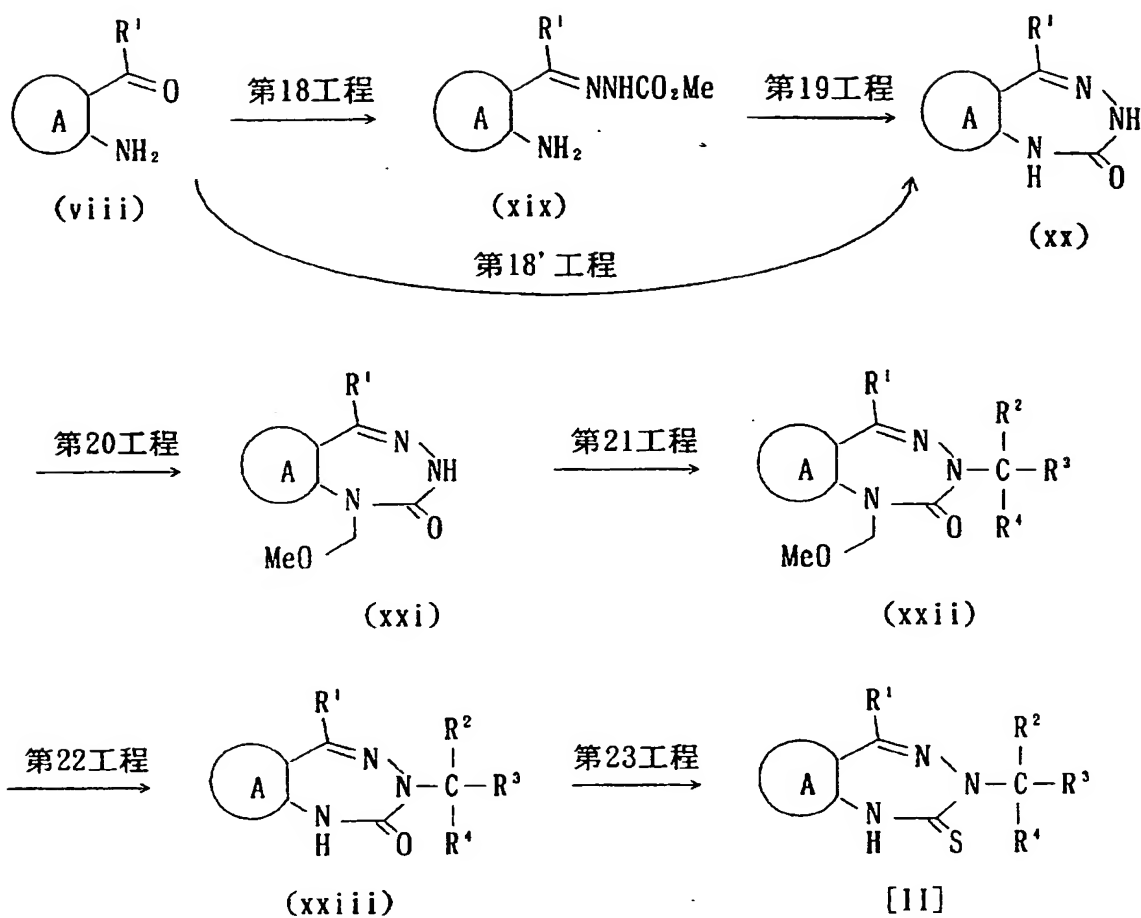
等のハロゲン化剤を用いてハロゲン化することにより化合物 (xviii) (R^1 、 $R^{1'}$ 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表し、Halはハロゲン原子を表す。) が得られる。

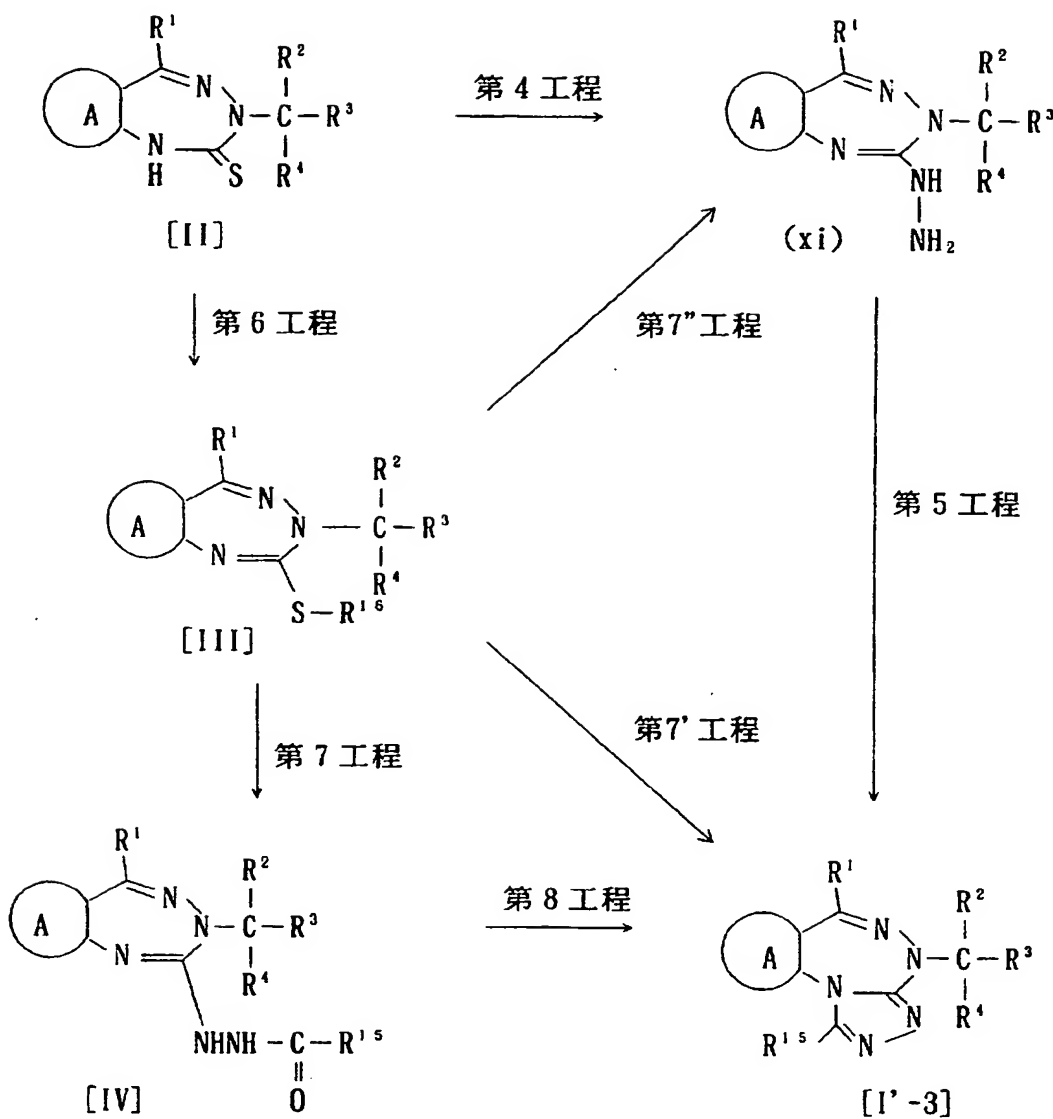
第17工程

化合物 (xviii) をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム等の弱塩基存在下、加熱下、好ましくは加熱還流下で硫酸ヒドラジンと反応させることにより化合物 (xii) (R^1 、 $R^{1'}$ 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。この化合物は第10工程に示した方法を用いることにより、目的化合物 [I' - 2] (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1'}$ 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) に導くことができる。

製造法3

ここでは製造法1及び製造法2で示した製造方法とは別の製造方法による目的化合物 [I' - 3] の新規製造方法を示す。





第 18 工程

化合物 (viii) をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、*p*-トルエンスルホン酸存在下、加熱下、好ましくは加熱還流下でカルバジン酸メチルと反応させることにより、化合物 (xix) (R^1 、 A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第 19 工程

第 18 工程で得られる化合物 (xix) をジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメ

チルホルムアミド等の溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下で反応を行うことにより、化合物 (xx) (R^1 、A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第 18' 工程

この工程は、第 18 工程及び第 19 工程を一段階で行う工程である。

化合物 (viii) をジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下でカルバジン酸メチルと反応させることにより、化合物 (xx) が得られる。

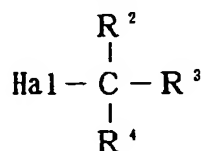
第 20 工程

この工程は、化合物 (xx) のトリアゼピン環の 1 位窒素原子を選択的に保護する工程であり、選択的に保護できる保護基であればいかなる保護基でもよいが、例えばメトキシメチル基を用いて保護を行う方法を示す。

第 19 工程又は第 18' 工程で得られる化合物 (xx) を N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下で、クロロメチルメチルエーテルと反応させることにより、化合物 (xxi) (R^1 、A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第 21 工程

第 20 工程で得られる化合物 (xxi) を第 10 工程の 1 で示した方法に従って



(R^2 、 R^3 、 R^4 、Hal はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) を反応させることにより、化合物 (xxii) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第 22 工程

この工程は、化合物 (xxii) のトリアゼピン環の 1 位窒素原子の保護基を除去

する工程であり、該保護基を除去するために通常用いられる方法を行えばよく、例えばメトキシメチル基の脱保護の方法を示す。

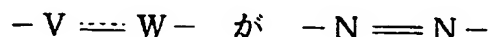
第21工程で得られる化合物(xxii)をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸存在下で反応を行うことにより、化合物(xxiii) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

第23工程

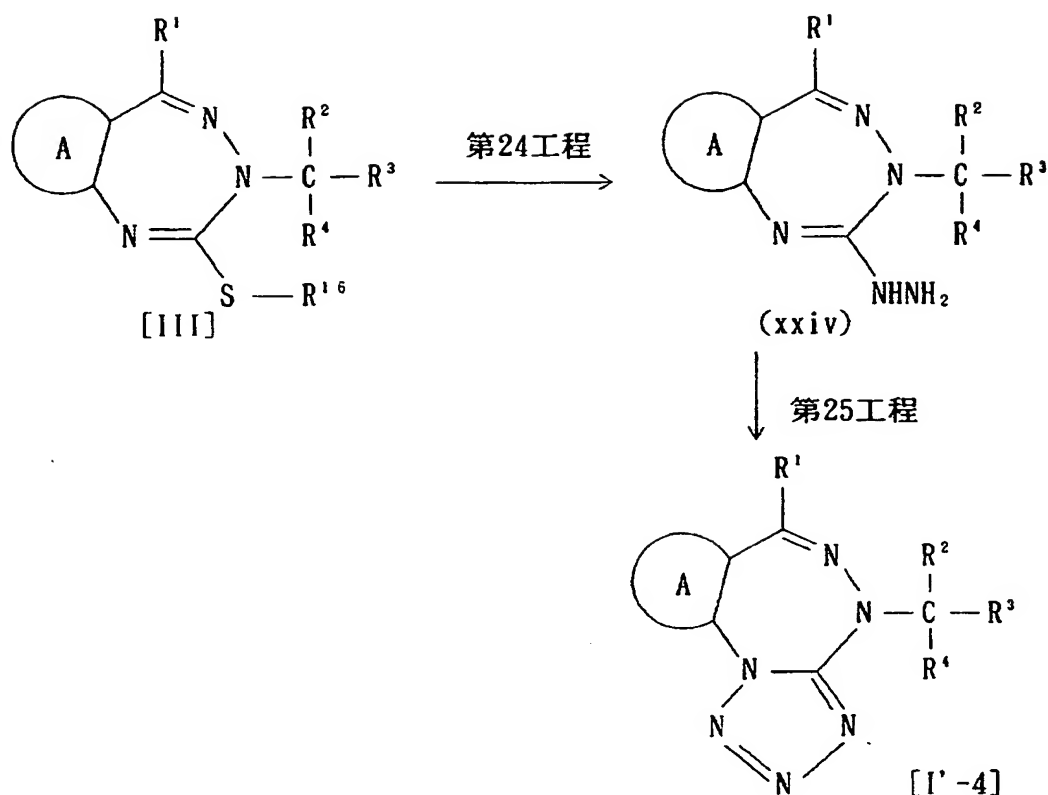
第22工程で得られる化合物(xxiii)をジエチレングリコール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムの存在下或いは非存在下、五硫化二リン、ローソン試薬等のチオン化剤と反応させることにより、化合物[II] (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この化合物[II]は、第4工程及び第5工程、又は第6工程、第7工程及び第8工程、さらに必要に応じて第9工程及び第10工程に示した方法を用いることにより、目的化合物[I'-3] (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{15} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)に導くことができる。

製造法4

ここでは一般式[I']で表される化合物のうち



で表される目的化合物[I'-4]の製造方法を示す。



第24工程

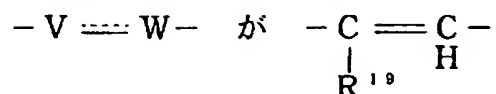
第6工程で得られる化合物 [III] 又はその塩をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の溶媒中で、室温乃至加熱還流下でヒドラジン又はその水和物と反応させることにより、化合物 (xxiv) (R¹、R²、R³、R⁴、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

第25工程

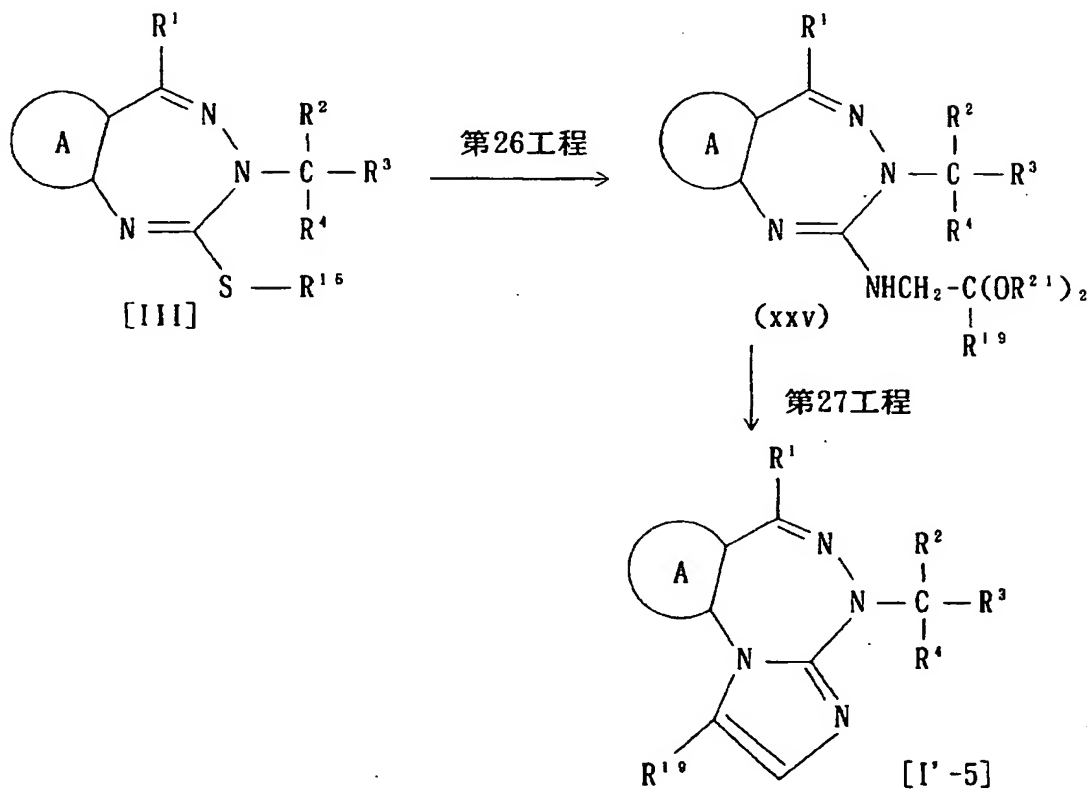
第24工程で得られる化合物 (xxiv) 又はその塩を水等の溶媒中で、氷冷下乃至室温、好ましくは0℃～10℃で塩酸又は酢酸等の酸存在下、亜硝酸ナトリウムと反応させることにより、目的化合物 [I'-4] (R¹、R²、R³、R⁴、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

製造法 5

ここでは一般式 [I'] で表される化合物のうち



(R^{19} は前記と同様の意味を表す。) で表される目的化合物 [I' - 5] の製造方法を示す。



第 2 6 工程

第 6 工程で得られる化合物 [III] 又はその塩をジエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、2-エトキシエタノール等の溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下でアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール等のアミノケトンジアルキルアセタールと反応させることにより、化合物(xxv)(R^{21} は低級アルキル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{19} 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。この反応において、酢酸、塩酸、p-トルエ

ンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を加えることが好ましい場合がある。

第27工程

第26工程で得られる化合物(xxv)又はその塩を1,4-ジオキサン、酢酸、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、加熱下、好ましくは加熱還流下で塩酸、硫酸、臭化水素酸等の強酸と反応させることにより、目的化合物[I'-5] (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{1'}$ 、Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

本発明に係わる一般式[I'']で表されるジアゼピン化合物は、国際公開番号WO 93/07129に記載の方法と同様にして製造することができる。

かくして得られた一般式[I]で示される本発明化合物は優れたサイトカイン産生抑制作用を有し、サイトカイン産生抑制薬、特にIL-6、TNF- α 、IL-8、IFN γ 、IL-2、GM-CSFの産生抑制薬として有用である。特に一般式[I]で示される本発明化合物は優れた抗炎症作用を有し、抗炎症薬として有用である。本発明化合物をサイトカイン産生抑制薬、抗炎症薬として用いる場合、通常全身的、あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。

本発明において、サイトカインにはIL-6、TNF- α 、IL-8、IFN γ 、IL-2、GM-CSFなどが含まれる。サイトカインの産生異常による疾患としては、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、癌などが挙げられる。具体的には、慢性関節リウマチ及びSLEのような自己免疫疾患、心房内粘液腫、キャッスルマン病、ミエローマ、レンネルトTリンパ腫、メサングウム増殖性腎炎、末期癌及びAIDSで起こる悪液質、成人呼吸促進症候群(ARDS)、ウイルス性肝炎のようなウイルス感染症、急性心筋梗塞、痛風、乾癬、喘息、劇症肝炎、悪性腫瘍などが挙げられる。本発明のサイトカイン産生抑制薬は、上記サイトカイン産生異常による疾患の予防及び/又は治療の目的で使用する事ができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり0.01mg~100mgの範囲で、1日1回から数回、

経口あるいは非経口投与される。

本発明化合物を経口投与のための固体組成物にする場合、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等の剤形に製剤化することができる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、分散剤又は吸着剤等、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶性セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は無水ケイ酸末等と混合される。又、組成物は常法に従って、希釈剤以外の添加剤を混合させてもよい。

錠剤又は丸剤に調製する場合は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、又2以上の層で皮膜してもよい。さらに、ゼラチン又はエチルセルロースのような物質のカプセルにしてもよい。

経口投与のための液体組成物にする場合は、製薬上許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等の剤形に製剤化することができる。用いる希釈剤としては、例えば精製水、エタノール、植物油又は乳化剤等がある。又、この組成物は希釈剤以外に湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤等のような補助剤を混合させてもよい。

非経口のための注射剤に調製する場合は、無菌の水性若しくは非水性の溶媒、可溶化剤、懸濁化剤又は乳化剤を用いる。水性の溶媒、可溶化剤、懸濁化剤としては例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、シクロデキストリン及びその誘導体、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミン類あるいは無機アルカリ溶液等がある。非水性の溶媒としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールあるいはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を用いてもよい。又、可溶化剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、蔗糖脂肪酸エステル等の界面活性剤（混合ミセル形成）、又はレシチンあるいは水添レシチン（リポソーム形成）等も用いられる。又、植物油等の非水性の溶媒と、レシチン、ポリ

オキシエチレン硬化ヒマシ油又はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等から成るエマルジョン製剤にすることもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、一つまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、座剤又はペッサリー等にしてもよい。

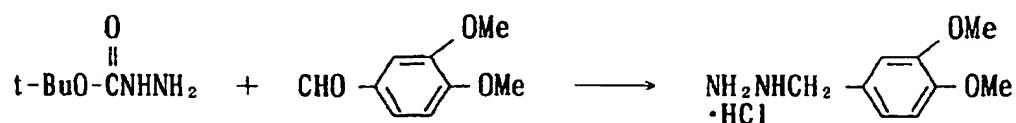
実施例

本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を、以下の参考例、合成例、実施例によって具体的に説明する。なお、参考例、合成例、実施例及び表中で使用する略号は以下の意味を示す。

Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
t-Bu	tert-ブチル
Ac	アセチル

参考例 1 (第 1' 工程)

3, 4-ジメトキシベンジルヒドラジン 塩酸塩



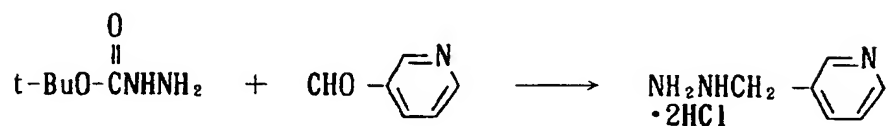
カルバジン酸 tert-ブチル(59.65g)及び 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド(75g) をエタノール(1.3l)に溶解し、酢酸(77ml)及び 10%パラジウム炭素(1.5g)を加えて、水素雰囲気下 1 気圧で激しく攪拌しながら接触還元を 2 日間行った。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた油状物にアニソール(54ml)及び 1, 4-ジオキサン(100ml)を加えた。これを氷浴で冷却し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液(360ml)を加えた後、氷冷下で 1 時間、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテル(800ml)をゆっくり加え、析出した粘調な固体を濾取した。この固体を、50℃に加温したメタノール(1.5l)に溶解後、約半量に濃縮すると結晶が析出した。これを濾取し、冷メタノール、次いでジエチルエー

テルで洗浄後、乾燥することにより、表記化合物(57.8g)を無色針状晶として得た。

融点 178～180℃

参考例2 (第1' 工程)

3-ピリジルメチルヒドラジン 2塩酸塩



カルバジン酸tert-ブチル(13.22g)、3-ピリジンカルボキシアルデヒド(9.44ml)及び酢酸(11.5ml)をメタノール(230ml)に氷冷下溶解し、室温で1時間攪拌した。反応器内部をアルゴンガスで置換した後、同様にアルゴンガス雰囲気下で適量のメタノールに懸濁した10%パラジウム炭素(1.0g)を加えた。反応器内部を水素で置換した後、激しく攪拌しながら接触還元を2日間行った。触媒を濾去して得られた濾液(1.7リットル)(約0.93mol含有)とアニソール101ml(0.93mol)を混合し、氷冷した。この混合物に4N-塩酸/ジオキサン溶液(0.93リットル)を氷冷攪拌しつつ加え、その後50℃で1時間、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥することにより表記化合物(8.68g)を淡黄色針状結晶として得た。

融点 189～191℃

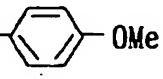

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

4.27(2H, s), 8.03(1H, dd, J=7.8 and 5.7Hz), 8.55(1H, d, J=7.8Hz), 8.86(1H, d, J=5.7Hz), 8.91(1H, s)

参考例3、4 (第1' 工程)

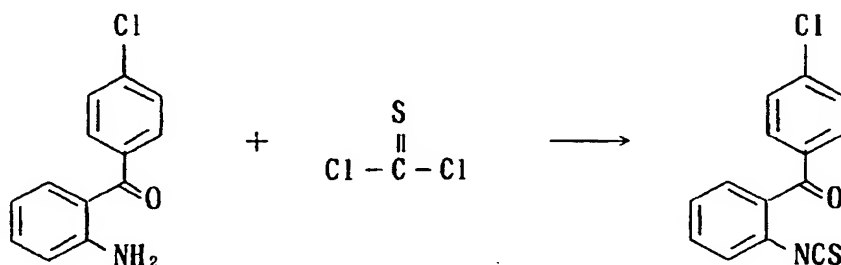
参考例1と同様にして、カルバジン酸tert-ブチル及び4-メトキシベンズアルデヒドより参考例3の化合物を、参考例2と同様にして、カルバジン酸tert-ブチル及び4-ピリジンカルボキシアルデヒドより参考例4の化合物を得た。これらを表1に示した。

表 1

参考例	構造式	融点 (°C)
3	$\text{NH}_2\text{NHCH}_2 \cdot \text{HCl}$ 	184 ~ 185
4	$\text{NH}_2\text{NHCH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 	156 ~ 158

参考例 5 (第 1 工程)

2 - (4 - クロロベンゾイル) フェニルイソチオシアネート



米国特許第 4, 144, 233 号明細書記載の方法に従って、チオホスゲン(2.6ml)及び 2 - アミノフェニル 4 - クロロフェニル ケトン(62.6g) (東京化成社製) より、表記化合物(74.1g) を黄色結晶として得た。

融点 80 ~ 82 °C

質量分析 (低分解能) 274.1

参考例 6 ~ 15 (第 1 工程)

参考例 5 と同様にして、2 - アミノフェニル フェニル ケトンより参考例 6 の化合物を、2 - アミノ - 5 - クロロフェニル フェニル ケトンより参考例 7 の化合物を、2 - アミノ - 4 - メチルフェニル フェニル ケトンより参考例 8 の化合物を、2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル フェニル ケトンより参考例 9 の化合物を、2 - アミノフェニル 4 - メチルフェニル ケトンより参考例 10 の化合物を、2 - アミノ - 5 - クロロフェニル 2 - クロロフェニル ケトンより参考例 11 の化合物を、2 - アミノ - 4 - メチルフェニル 4 - クロロフェニル

ル ケトンより参考例 12 の化合物を、2-アミノフェニル 4-ブロモフェニル ケトンより参考例 13 の化合物を、4-(2-アミノベンゾイル)安息香酸 tert-ブチルエステルより参考例 14 の化合物を、2-アミノピリジン-3-イル 4-クロロフェニル ケトンより参考例 15 の化合物を得た。これらを表 2、3 に示した。

表 2

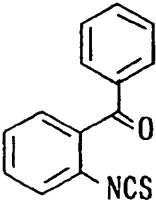
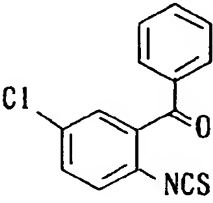
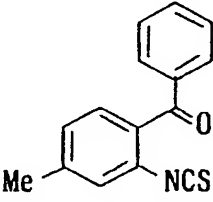
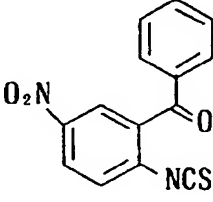
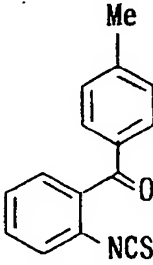
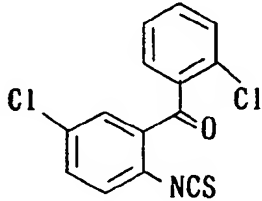
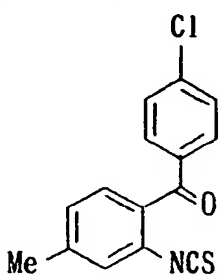
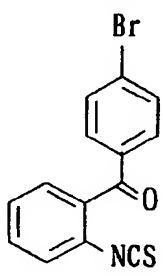
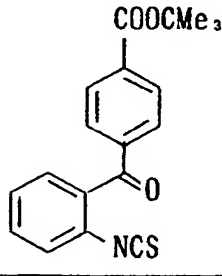
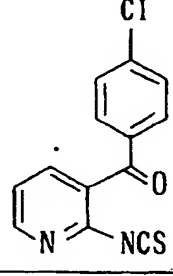
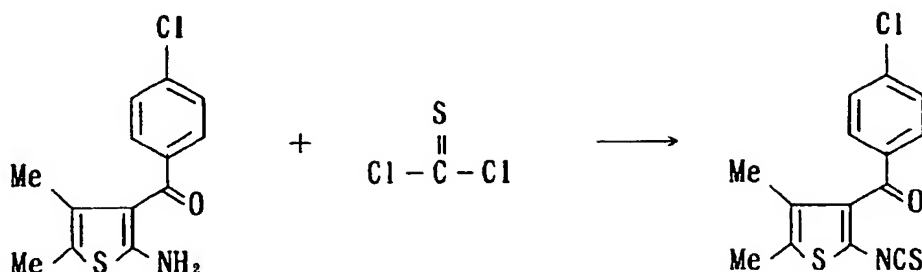
参考例	構造式	質量分析 (低分解能)	^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
6		239.0	7.34-7.39(2H, m), 7.47-7.55(4H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.80-7.83(2H, m).	油状物
7		274.0		44 ~ 46
8		254.1		45 ~ 48
9		285.0		82 ~ 85
10		254.1		油状物
11		307.9	7.25-7.28(2H, m), 7.38-7.52(4H, m), 7.57 (1H, d, J=2.3Hz).	

表 3

参考例	構造式	質量分析 (低分解能)	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
12		289		
13		319		
14			1.62(9H, s), 7.35-7.40(2H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.81 (2H, d, J=8.5Hz), 8.09 (2H, d, J=8.5Hz)	不定形固体
15		275		

参考例 16 (第 1 工程)

3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イソチオシアネート



特開平 2-256681 号公報記載の方法で得られた 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン(1g)とチオホスゲン(316 μ l)より参考例 5 と同様にして表記化合物(1.16g)を粗油状物として得た。

参考例 17~22

参考例 16 と同様にして、2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-エチルチオフェンより参考例 17 の化合物を、2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メチルチオフェンより参考例 18 の化合物を、2-アミノ-3-ベンゾイル-4,5-ジメチルチオフェンより参考例 19 の化合物を、2-アミノ-3-ベンゾイル-5-エチルチオフェンより参考例 20 の化合物を、2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェンより参考例 21 の化合物を、2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェンより参考例 22 の化合物を得た。これらを表 4、5 に示した。

表 4

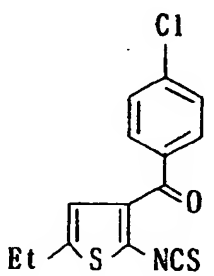
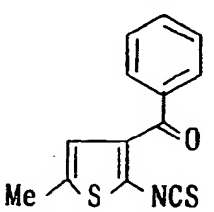
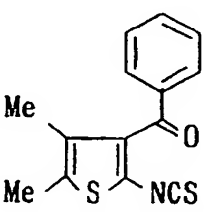
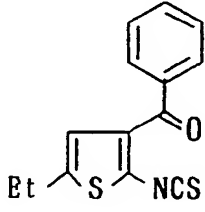
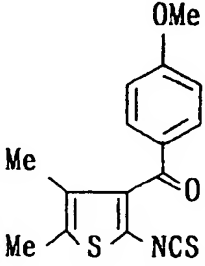
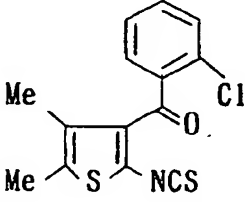
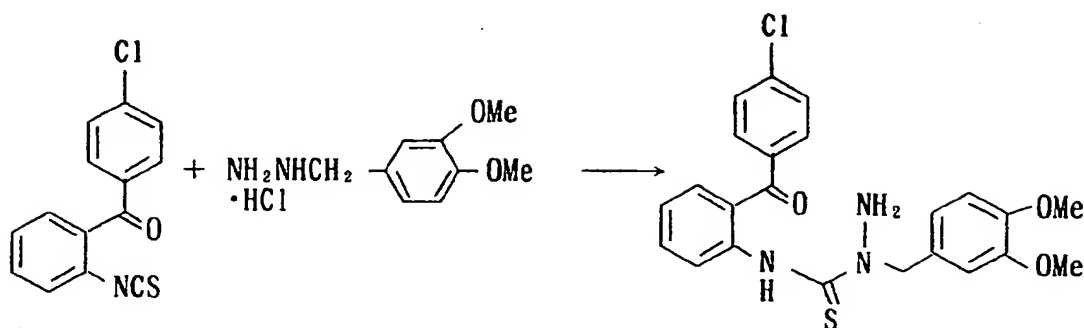
参考例	構造式	質量分析 (低分解能)	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
17		308.0	1.31 (3H, t, J=7.6Hz), 2.77 (2H, q, J=7.6Hz), 6.80(1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz).
18		260.0	2.44 (3H, d, J=1.5Hz), 6.79 (1H, q, J=1.5Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.56-7.61(1H, m), 7.79-7.82(2H, m).
19		307.9	2.05(3H, s), 2.33(3H, s), 7.48-7.62(3H, m), 7.82-7.86(2H, m).

表 5

参考例	構造式	質量分析 (低分解能)	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
20		274.0	1.31(3H, t, J=6Hz), 2.78(2H, m), 6.82 (1H, t, J=1.0Hz), 7.47-7.62(3H, m), 7.79-7.83(2H, m).	
21		304.0		
22				76 ~ 79

参考例 23 (第 2 工程)

N-[2-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ヒドラジンカルボチオアミド



参考例 1 で得られた 3,4-ジメトキシベンジルヒドラジン塩酸塩(22.99g)をメタノール(460ml)に溶解し、氷冷した後トリエチルアミン(14.8ml)を5分間で滴下した。この反応混合物に、参考例 5 で得られた 2-(4-クロロベンゾイル)フェニルイソチオシアネート(24.2g)のテトラヒドロフラン(240ml)溶液を氷冷して加え、氷冷下で15分、室温で40分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン(500ml)に溶解し、水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルより結晶化して、表記化合物(34.7g)を淡黄色針状晶として得た。

融点 162~166℃

参考例 24~33 (第 2 工程)

参考例 23 と同様にして、参考例 3 の化合物及び参考例 6 の化合物より参考例 24 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 5 の化合物より参考例 25 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 7 の化合物より参考例 26 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 9 の化合物より参考例 27 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 10 の化合物より参考例 28 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 11 の化合物より参考例 29 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 12 の化合物より参考例 30 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 13 の化合物

より参考例 3 1 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 1 4 の化合物より参考例 3 2 の化合物を、参考例 3 の化合物及び参考例 1 5 の化合物より参考例 3 3 の化合物を得た。これらを表 6 ～表 9 に示した。

表 6

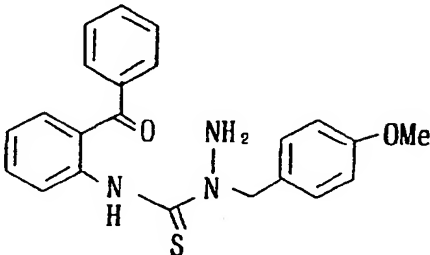
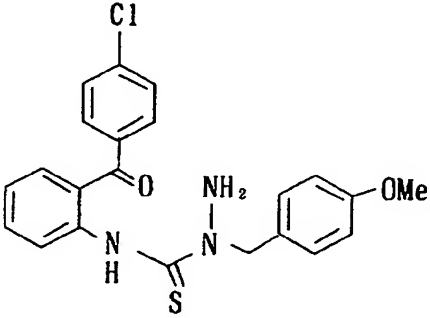
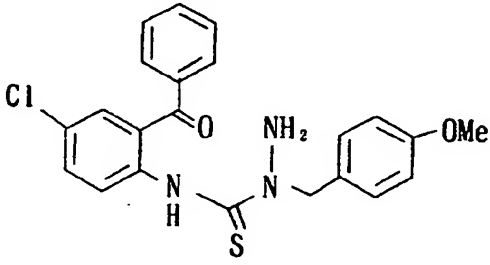
参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
24		3.72(2H, s), 3.79(3H, s), 5.38(2H, s), 6.86(2H, s), 7.17(1H, m), 7.30(2H, m), 7.44-7.61(5H, m), 7.80(2H, m), 8.78 (1H, d, J=10.1Hz), 11.77(1H, s).	油状物
25			180
26			132 ~ 134 (分解)

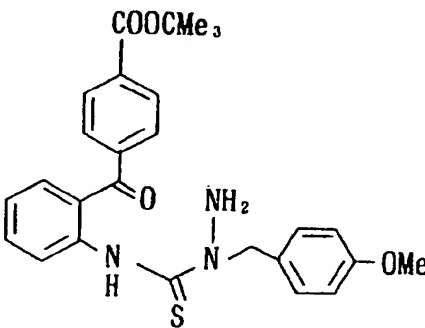
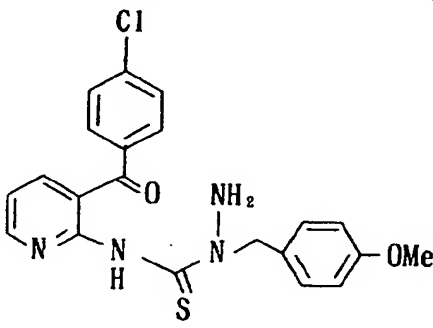
表 7

参考例	構造式	融点 (°C)
27	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=S)Nc2ccccc2C(=O)c3ccc(cc3)[N+](=O)[O-])</chem>	142 ~ 144
28	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=S)Nc2ccccc2C(=O)c3ccc(cc3)C</chem>	170 ~ 172
29	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=S)Nc2ccccc2C(=O)c3cc(Cl)ccc3Nc4cc(Cl)ccccc4</chem>	135 ~ 138

表 8

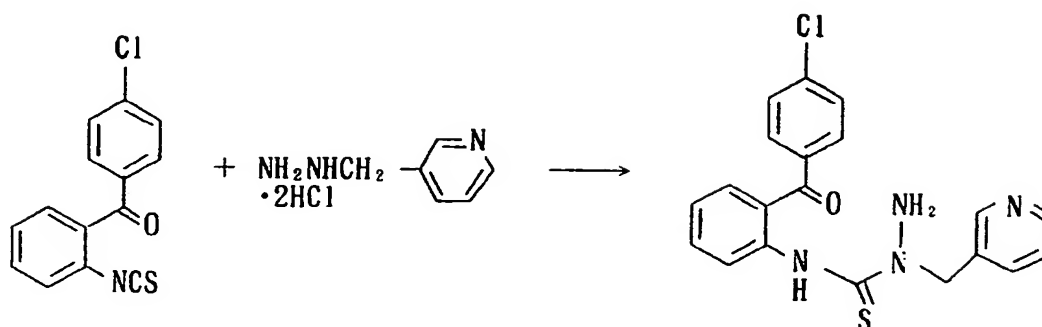
参考例	構造式	¹ H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
30		2.46(3H, s), 3.79(3H, s), 5.38(2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26-7.35(5H, m), 7.43 (2H, d, J=9.0Hz), 7.70 (2H, d, J=8.7Hz), 8.60(1H, s), 11.74(1H, s)	171.0~ 172.5
31		3.80(3H, s), 5.37(2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17-7.29(4H, m), 7.44 (2H, d, J=7.8Hz), 7.59-7.69(5H, m), 8.69 (1H, d, J=8.2Hz)	173.0~ 174.5

表 9

参考例	構造式	¹ H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
32		1. 62(9H, s,), 3. 75(2H, brs), 3. 79(3H, s), 5. 39(2H, s), 6. 87 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 16 (1H, t, J=4. 2Hz), 7. 29 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 43 (1H, d, J=9. 3Hz), 7. 58-7. 60(1H, m), 7. 82 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 07 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 79 (1H, d, J=8. 2Hz)
33		3. 74(2H, brs), 3. 80(3H, s), 5. 24(2H, s), 6. 87 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 17 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 21-7. 25(1H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 81-7. 85(3H, m), 8. 59-8. 60(1H, m), 10. 6(1H, brs)

参考例 3 4 (第 2 工程)

N- [2- (4-クロロベンゾイル) フェニル] -1- (ピリジン-3-イルメチル) ヒドラジンカルボチオアミド

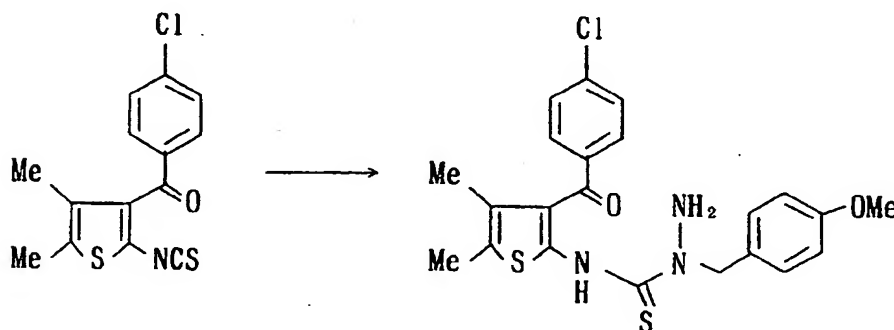


参考例 2 で得られた 3-ピリジルメチルヒドラジン 2 塩酸塩(11.8g) を水(25ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(10.08g)を加えた後、氷冷した。この溶液に、参考例 5 で得られた 2- (4-クロロベンゾイル) フェニルイソチオシアネート(16.4g) のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を氷冷してから加え、氷冷下 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻し、エタノール(30ml)を加え、析出した結晶を濾取し、エタノール：水 80：20 の混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより表記化合物(19.9g) を無色結晶として得た。

融点 165～166℃

参考例 3 5 (第 2 工程)

N- [3- (4-クロロベンゾイル) -4, 5-ジメチルチオフェン-2-イル] -1- (4-メトキシベンジル) ヒドラジンカルボチオアミド



参考例 3 で得られた 4-メトキシベンジルヒドラジン塩酸塩(745mg) をメタノ

ール(10ml)に溶解し、氷冷した後、トリエチルアミン(550 μ l)を滴下した。この反応混合物に、参考例16で得られた3-(4-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチルチオフェン-2-イソチオシアネート(1.16g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を氷冷して加え、氷冷下で30分間、室温で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、ヘキサン：酢酸エチル 3：1で溶出した画分を濃縮して得られた固体を、ジエチルエーテルで結晶化することで表記化合物(830mg)を黄色結晶として得た。

融点 157～160℃

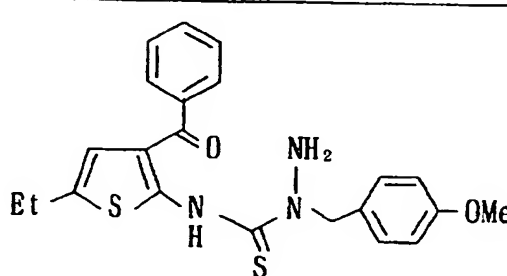
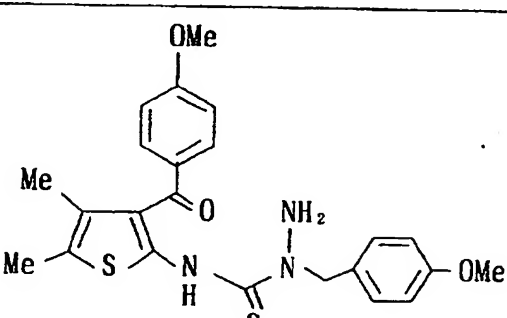
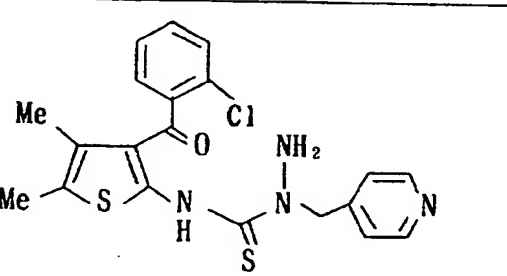
参考例36～41(第2工程)

参考例35と同様にして、参考例3の化合物及び参考例17の化合物より参考例36の化合物を、参考例3の化合物及び参考例18の化合物より参考例37の化合物を、参考例3の化合物及び参考例19の化合物より参考例38の化合物を、参考例3の化合物及び参考例20の化合物より参考例39の化合物を、参考例3の化合物及び参考例21の化合物より参考例40の化合物を、参考例3の化合物及び参考例22の化合物より参考例41の化合物を得た。これらを表10、11に示した。

表 1 0

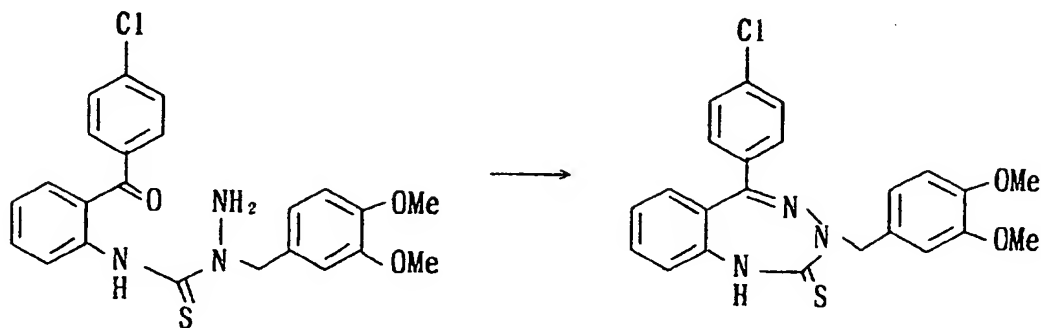
参考例	構造式	^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
36		1. 29 (3H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2. 73 (2H, q, $J=9.0\text{Hz}$), 3. 81(3H, s), 3. 90(2H, s), 5. 36(2H, s), 6. 71(1H, m), 6. 90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 44 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 64 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).	
37		2. 36(3H, s), 3. 80(3H, s), 3. 92(2H, s), 5. 35(2H, s), 6. 75 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 6. 89 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 32 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7. 42-7. 55(3H, m), 7. 67-7. 70(2H, m), 14. 03(1H, s).	166 ~ 169
38			140 ~ 143

表 1 1

参考例	構造式	融点 (°C)
39		131 ~ 132
40		133 ~ 134
41		154 ~ 157

参考例 4 2 (第 3 工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン



参考例 2 3 で得られた N-[2-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-1-(3,4-ジメトキシベンジル)ヒドラジンカルボチオアミド(35.75g)をエタノール(360ml)に懸濁し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.45g)を加えて、1時間加熱還流させた。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテル(500ml)に溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、濃縮して析出した結晶を濾取することにより、表記化合物(28.6g)を黄色結晶として得た。

融点 136~137℃

参考例 4 3 (第 3 工程)

3-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 4 4 (第 3 工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 4 5 (第 3 工程)

7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 4 6 (第 3 工程)

3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 47 (第3工程)

3-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 48 (第3工程)

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 49 (第3工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メチル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 50 (第3工程)

5-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 51 (第3工程)

4-[3-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオキソ-5-イル]安息香酸 tert-ブチルエステル

参考例 52 (第3工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-1,3-ジヒドロピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

参考例 42と同様にして、参考例 24、25、26、27、28、29、30、31、32、33の化合物より参考例 43、44、45、46、47、48、49、50、51、52の化合物をそれぞれ得た。これらを表12～表14に示した。

表 1 2

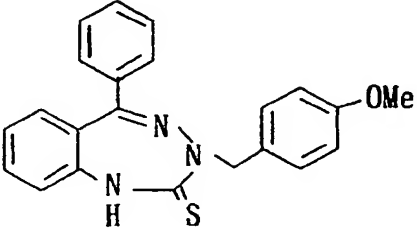
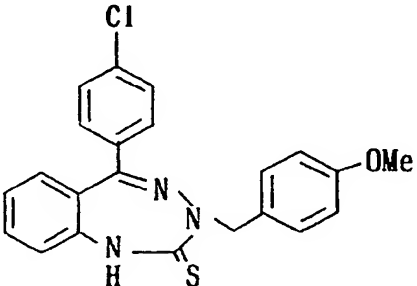
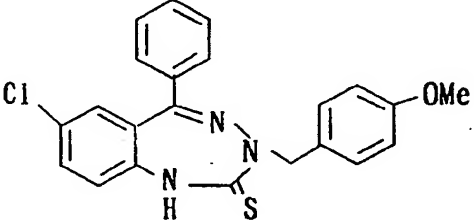
参考例	構造式	融点 (°C)
43		137 ~ 141
44		152
45		159 ~ 163

表 1 3

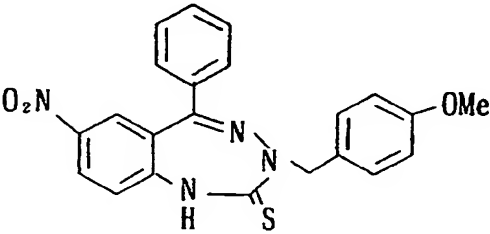
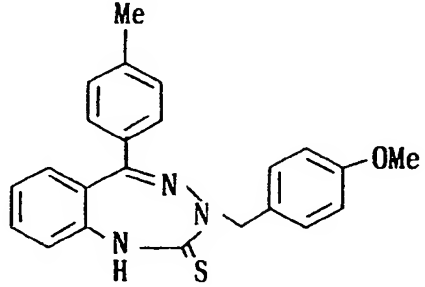
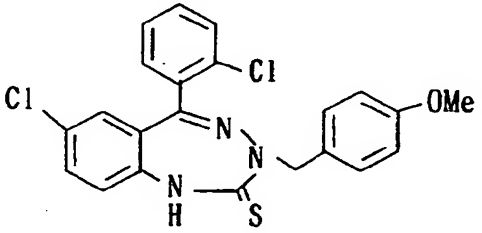
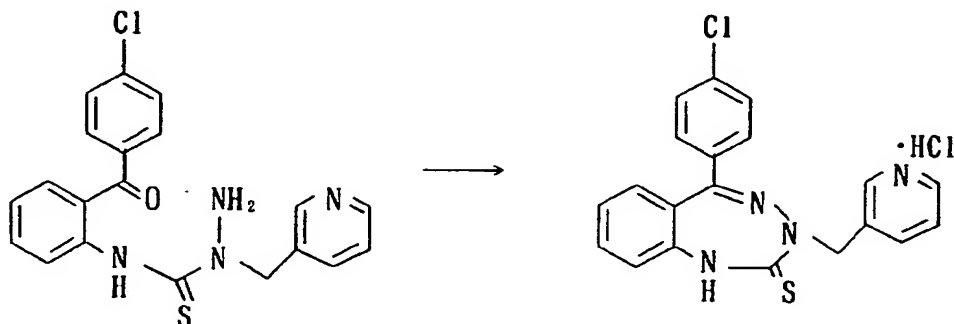
参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
46		3.79(3H, s), 5.30(2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.51(7H, m), 7.75(1H, s), 7.86 (1H, d, J=2.5Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.8 and 2.6Hz).	油状物
47			135 ~ 136
48			155 ~ 157

表 1 4

参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
49		2.37(3H, s), 3.78(3H, s), 5.27(2H, s), 6.74-6.90(5H, m), 7.15-7.30(7H, m)	192.5~ 194.0
50		3.78(3H, s), 5.27(2H, s), 6.82 (2H, d, J=6.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.12(2H, m), 7.22-7.26(3H, m), 7.44-7.47(4H, m)	158.0~ 159.5
51		1.59(9H, s), 3.79(3H, s), 5.30(2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.06-7.08(1H, m), 7.25-7.30(3H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz)	
52		3.79(3H, s), 5.34(2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03-7.07(1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.33(5H, m), 8.39(1H, s), 8.47-8.49(1H, m)	

参考例 5 3 (第 3 工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン 塩酸塩



参考例 3 4 で得られた N-[2-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-1-(ピリジン-3-イルメチル)ヒドラジンカルボチオアミド(1.0g)を 2-プロパノールに懸濁させ、4 N 塩酸/1,4-ジオキサン(0.63ml)を加え 60℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテル(20ml)を加え 2 時間静置した。生じた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、表記化合物(985mg)を黄色結晶として得た。

融点 136~137℃

参考例 5 4 (第 3 工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン p-トルエンスルホン酸塩

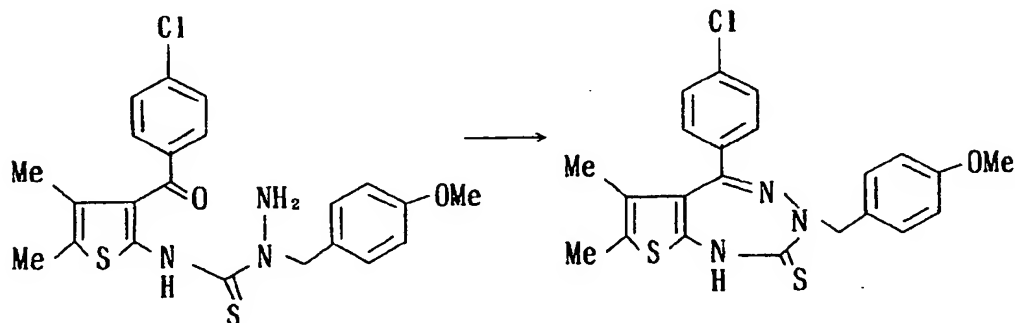
参考例 5 3 と同様にして、表記化合物を得た。これを表 1 5 に示した。

表 1 5

参考例	構造式	融点 (°C)
54		199 ~ 202

参考例 5 5 (第 3 工程)

4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 3 - ジメチル - 6, 8 - ジヒドロ - 1 - チア - 5, 6, 8 - トリアザ - アズレン - 7 - チオン



参考例 3 5 で得られた N - [3 - (4 - クロロベンゾイル) - 4, 5 - ジメチルチオフェン - 2 - イル] - 1 - (4 - メトキシベンジル) ヒドラジンカルボチオアミド (750mg) をエタノール (15ml) に懸濁し、p - トルエンスルホン酸一水和物 (31mg) を加えて、1 時間加熱還流させた。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1) で精製することにより表記化合物 (530mg) を黄色結晶として得た。

融点 108~110℃

参考例 56 (第3工程)

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-
6,8-ジヒドロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7-チオン

参考例 57 (第3工程)

6-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-4-フェニル-6,8-ジヒド
ロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7-チオン

参考例 58 (第3工程)

6-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジメチル-4-フェニル-6,8-
ジヒドロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7-チオン

参考例 59 (第3工程)

2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-4-フェニル-6,8-ジヒド
ロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7-チオン

参考例 60 (第3工程)

6-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジ
メチル-6,8-ジヒドロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7-
チオン

参考例 61 (第3工程)

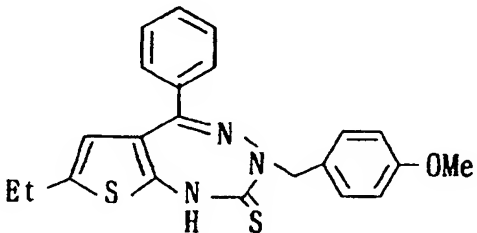
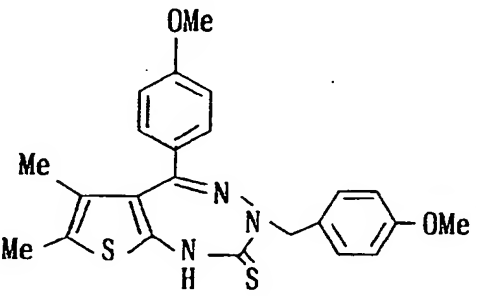
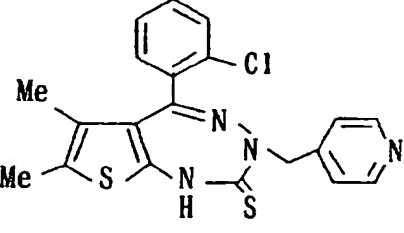
4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル
メチル)-6,8-ジヒドロ-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン-7
-チオン

参考例 55 と同様にして、参考例 36、37、38、39、40、41 の化合
物より参考例 56、57、58、59、60、61 の化合物をそれぞれ得た。こ
れらを表 16、17 に示した。

表 1 6

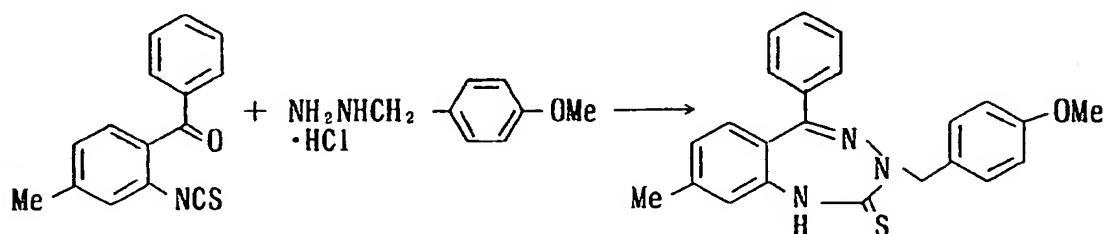
参考例	構造式	^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3)	融点 ($^{\circ}\text{C}$)
56		1. 26 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2. 71 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3. 79(3H, s), 5. 22(2H, s), 6. 20(1H, s), 6. 85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 27-7. 32(4H, m), 7. 77(1H, m).	135
57			179 ~ 181
58		1. 39(3H, s), 2. 23(3H, s), 3. 78(3H, s), 5. 17(2H, bs), 6. 83 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 11-7. 15(2H, m), 7. 24-7. 42(4H, m), 7. 59(1H, m).	157 ~ 160

表 1 7

参考例	構造式	融点 (°C)
59		198 ~ 200
60		148 ~ 150
61		196 ~ 199

参考例 6 2 (第 2 工程、第 3 工程)

3 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - チオン

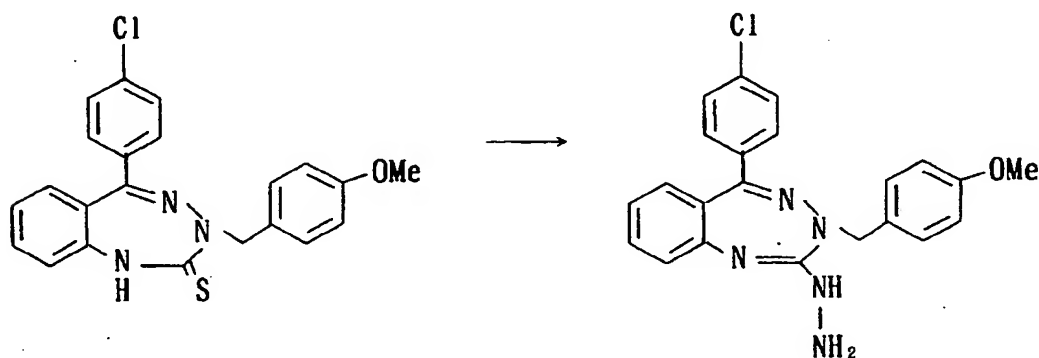


参考例 2 3 と同様の方法に従い、参考例 8 で得られた 2 - ベンゾイル - 5 - メチルフェニルイソチオシアネート (4.2g)、参考例 3 で得られた 4 - メトキシベンジルヒドラジン 塩酸塩 (3.3g) 及びトリエチルアミン (2.44ml) を反応させた。反応溶媒を留去し、得られた残渣 (油状物) を 50℃ で 2 時間加温した。これを参考例 1 に記載の抽出操作を行い、クロロホルム - ジエチルエーテルより結晶化することにより、表記化合物 (1.78g) を黄色結晶として得た。

融点 190 ~ 191℃

参考例 6 3 (第 4 工程)

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - イルヒドラジン



参考例 4 4 で得られた 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - チオン (41mg) をテトラヒドロフラン (0.4ml) に溶解し、ヒドラジン - 水和物 (49 μl)

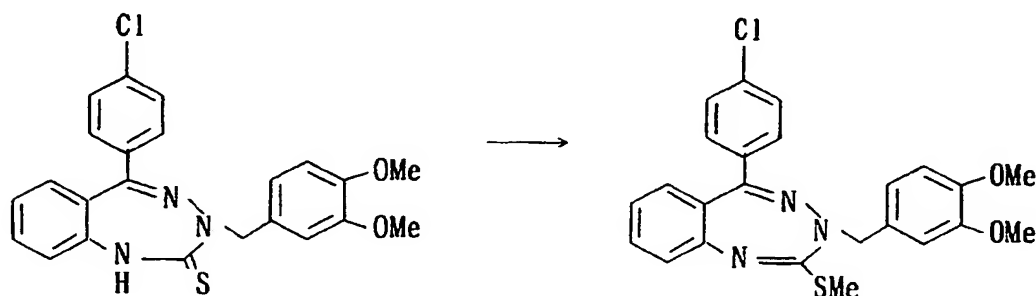
を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 20：1）で精製することにより、表記化合物(27mg)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

3.78(3H, s), 4.71(2H, s), 6.82(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00(3H, m), 7.15-7.28(6H, m), 7.41(1H, m)

参考例 64 (第6工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン



参考例 42 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン(41g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(200ml)に溶解し、水素化ナトリウム(油性60%) (3.51g)を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。これを氷冷した後、ヨウ化メチル(5.47ml)を加え、氷冷下で30分、室温で1時間攪拌した。反応終了後、氷冷し、酢酸(1.67ml)を加えて減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。酢酸エチル層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた油状物をジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化することにより、表記化合物(30.43g)を淡黄色結晶として得た。

融点 136~137℃

参考例 65 (第6工程)

3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 5 - フェニル - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 6 6 (第 6 工程)

7 - クロロ - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 5 - フェニル - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 6 7 (第 6 工程)

3 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - メチル - 2 - メチルチオ - 5 - フェニル - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 6 8 (第 6 工程)

3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 7 - ニトロ - 5 - フェニル - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 6 9 (第 6 工程)

3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 2 - メチルチオ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 7 0 (第 6 工程)

7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 7 1 (第 6 工程)

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - メチル - 2 - メチルチオ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 7 2 (第 6 工程)

5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン

参考例 7 3 (第 6 工程)

4 - [3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチオ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 5 - イル] 安息香酸 tert - ブチルエステル

参考例 7 4 (第 6 工程)

5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ピリド[2,3-e][1,2,4]トリアゼピン

参考例64と同様にして、参考例43、45、62、46、47、48、49、50、51、52の化合物より参考例65、66、67、68、69、70、71、72、73、74の化合物を得た。これらを表18～表20に示した。

表18

参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
65		2.35(3H, s), 3.79(3H, s), 4.71(2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.97 (2H, d, J=3.9Hz), 7.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.43(8H, m).
66		2.52(3H, s), 3.79(3H, s), 4.70(2H, s), 6.84(2H, m), 6.93 (1H, d, J=2.4Hz), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.22-7.42(8H, m).
67		2.39(3H, s), 2.57 (3H, broad s), 3.79(3H, s), 4.73(2H, s), 6.79-6.87(4H, m), 7.03(1H, m), 7.24-7.38(7H, m).

表 1 9

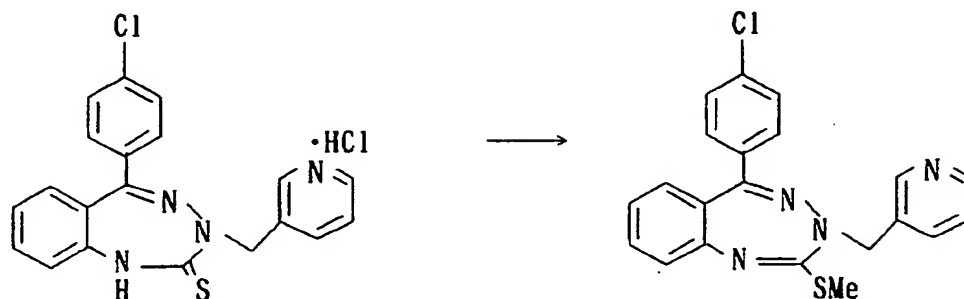
参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
68		2.56(3H, s), 3.80(3H, s), 4.71(2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.20-7.46(8H, m), 7.86 (1H, d, J=3.0Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.2 and 2.6Hz).	148 ~ 151
69		2.34(3H, s), 2.53(3H, s), 3.78(3H, s), 4.70(2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.4Hz), 6.96-6.98(2H, m), 7.08-7.23(7H, m), 7.32-7.42(1H, m).	不定形固体
70			139 ~ 140

表 2 0

参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
71		2.38(3H, s), 2.52(3H, s), 3.78(3H, s), 4.69(2H, s), 6.77-6.84(4H, m), 6.98(1H, s), 7.21-7.30(6H, m)	不定形固体
72		2.53(3H, s), 3.78(3H, s), 4.69(2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 6.93-6.97(2H, m), 7.13-7.25(5H, m), 7.41-7.44(3H, m)	不定形固体
73		1.58(9H, s), 2.54(3H, s), 3.79(3H, s), 4.72(2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 6.85-6.96(2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.36-7.41(1H, m), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz)	
74		2.62(3H, s), 3.79(3H, s), 4.71(2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.92-6.96(1H, m), 7.21-7.33(7H, m), 8.57-8.60(1H, m)	

参考例 7 5 (第 6 工程)

5-(4-クロロフェニル)-2-メチルチオ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン



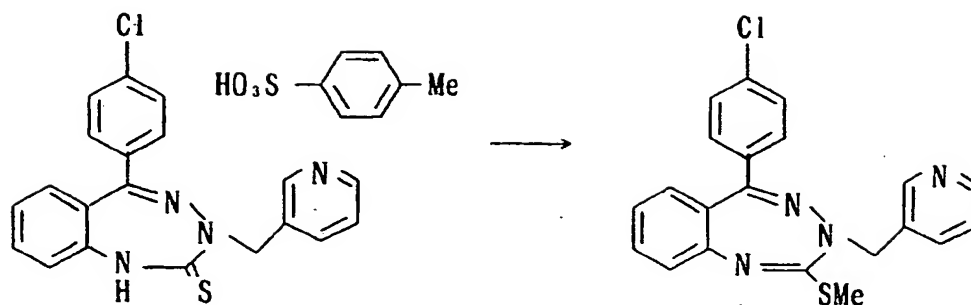
参考例 5 3 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン塩酸塩(1.97g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、氷冷攪拌下、水素化ナトリウム(380mg)を加え、室温に戻し30分間攪拌した。再度氷冷し、ヨウ化メチル(296 μ l)を加え、室温に戻し30分間攪拌した後、反応液を水(50ml)に注ぎ、クエン酸で中和した。反応混合物を酢酸エチル(50ml)で抽出し、5回水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した濾液を減圧濃縮することにより、表記化合物(1.79g)を黄色油状物として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.56(3H, s), 4.77(2H, s), 6.92-7.02(2H, m), 7.15-7.32(6H, m), 7.43(1H, m), 7.61(1H, m), 8.50(1H, dd, $J=4.8$ and 1.7Hz), 8.59(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)

参考例 7 6 (第 6 工程)

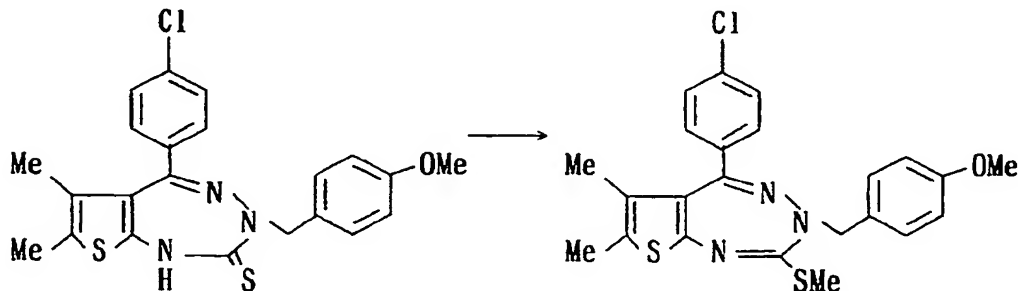
5-(4-クロロフェニル)-2-メチルチオ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン



参考例 7 5 と同様にして、参考例 5 4 で得られた 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - チオン p - トルエンスルホン酸塩より表記化合物を非晶体として得た。この化合物の NMR は参考例 7 5 の NMR と一致した。

参考例 7 7 (第 6 工程)

4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 3 - ジメチル - 7 - メチルチオ - 6 H - 1 - チア - 5, 6, 8 - トリアザアズレン



参考例 5 5 で得られた 4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 3 - ジメチル - 6, 8 - ジヒドロ - 1 - チア - 5, 6, 8 - トリアザアズレン - 7 - チオン (442mg) をアセトン (5ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (1.38g) 及びヨウ化メチル (74.7 μ l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。炭酸カリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 4 : 1) で精製することにより、表記化合物 (430mg) を非晶体として得た。

参考例 7 8 (第 6 工程)

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 6 - (4 - メトキシベンジル) -

7-メチルチオ-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 79 (第6工程)

6-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-7-メチルチオ-4-フェニル
-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 80 (第6工程)

6-(4-メトキシベンジル)-2, 3-ジメチル-7-メチルチオ-4-フェ
ニル-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 81 (第6工程)

2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-7-メチルチオ-4-フェニル
-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 82 (第6工程)

6-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 3-ジ
メチル-7-メチルチオ-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 83 (第6工程)

4-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジメチル-7-メチルチオ-6-(ピ
リジン-4-イルメチル)-6H-1-チア-5, 6, 8-トリアザ-アズレン

参考例 77と同様にして、参考例 56、57、58、59、60、61の化合
物より参考例 78、79、80、81、82、83の化合物をそれぞれ得た。こ
れらを表 21、22に示した。

表 2 1

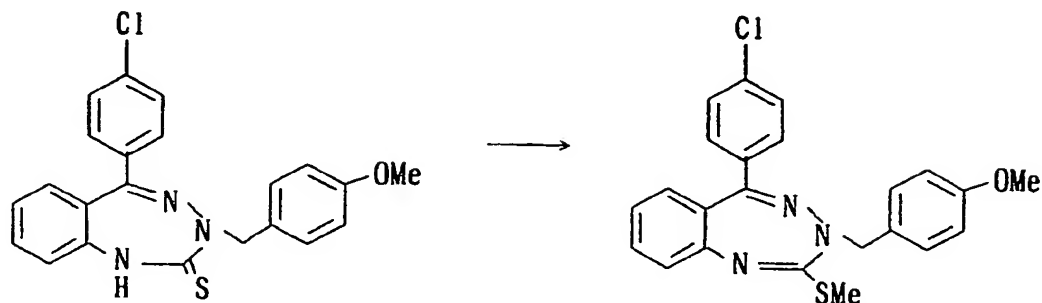
参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
78		1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.51(3H, s), 2.72(2H, m), 3.80(3H, s), 4.72(2H, s), 6.26(1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.36(6H, m).	
79		2.36 (3H, d, J=1.1Hz), 2.51(3H, s), 3.80(3H, s), 4.73(2H, s), 6.26 (1H, q, J=1.1Hz), 6.84-6.88(2H, m), 7.28-7.42(7H, m).	不定形固体
80			127 ~ 128

表 2 2

参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
81		1.26 (3H, t, J=7.5Hz), 2.51(3H, s), 2.72(2H, m), 3.80(3H, s), 4.74(2H, s), 6.29 (1H, t, J=1.0Hz), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.38(7H, m).	不定形固体
82		1.45(3H, s), 2.25(3H, s), 2.49(3H, s), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 4.71(2H, broad), 6.79 (2H, d, J=8.9Hz), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz).	不定形固体
83			156 ~ 159

参考例 8 4 (第 6 工程)

5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルチ
 オ - 3 H - ベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン



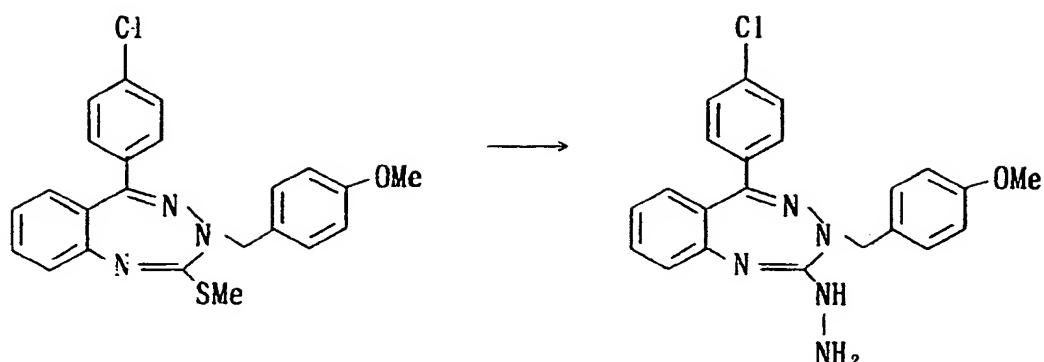
参考例 4 4 で得られた 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベン
 ジル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - チオ
 ン (100mg) をアセトン (1ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (339mg) 及びヨウ化メ
 チル (18 μ l) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。炭酸カリウムを濾別後、濾液を
 減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、5 % クエン酸水溶
 液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分
 取用薄層クロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1) で精製する
 ことにより、表記化合物 (97mg) を得た。

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.53 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.96 (2H, m), 7.15
 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, m)

参考例 8 5 (第 7 工程)

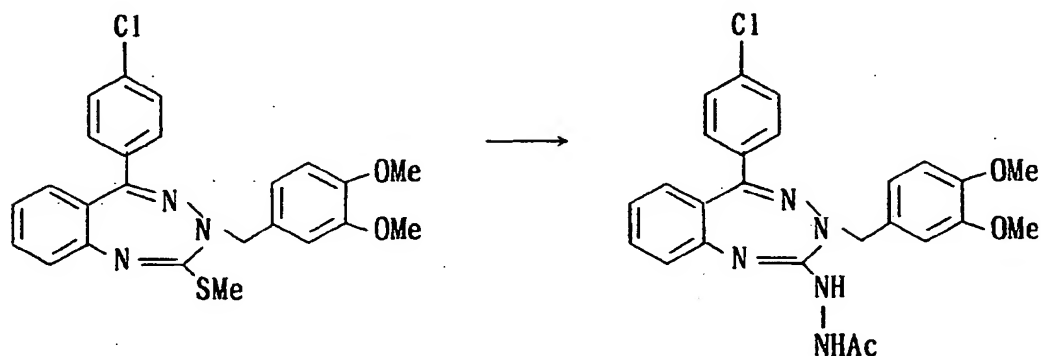
5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 3 H - ベンゾ
 [e] [1, 2, 4] トリアゼピン - 2 - イルヒドラジン



参考例 84 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン(42.2mg)及びヒドラジン-水和物(10 μ l)をエタノール(0.4ml)に溶解し、70℃で24時間加熱攪拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 20:1)で精製することにより、表記化合物(10.8mg)を得た。この化合物のスペクトルデータは参考例 63 の化合物と一致した。

参考例 86 (第7工程)

酢酸N'-[5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-イル]ヒドラジド



参考例 64 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン(51.5g)をn-ブタノール(110ml)に溶解し、アセチルヒドラジン(16.89g)を

加えて、110℃で3時間攪拌した。反応液を冷却して析出した固体を濾取し、ジエチルエーテル、水で順次洗浄した。この固体をジクロロメタン(11)に溶解し、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮し濃厚溶液になったところでジエチルエーテルを加えることにより、表記化合物(48.1g)の結晶を得た。

融点 145～146℃

参考例87(第7工程)

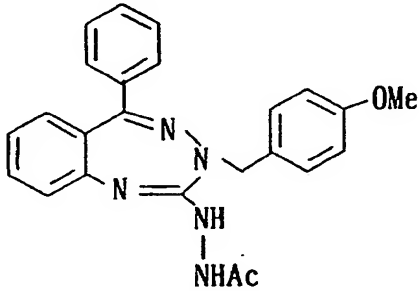
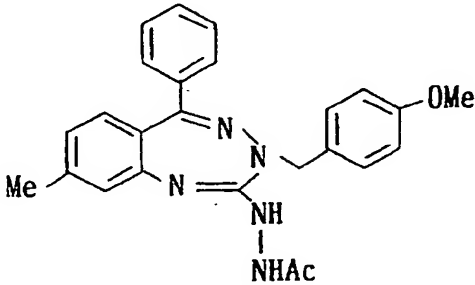
酢酸N' - [3-(4-メトキシベンジル)-5-フェニル-3H-ベンゾ
[e][1, 2, 4]トリアゼピン-2-イル]ヒドラジド

参考例88(第7工程)

酢酸N' - [3-(4-メトキシベンジル)-8-メチル-5-フェニル-3
H-ベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン-2-イル]ヒドラジド

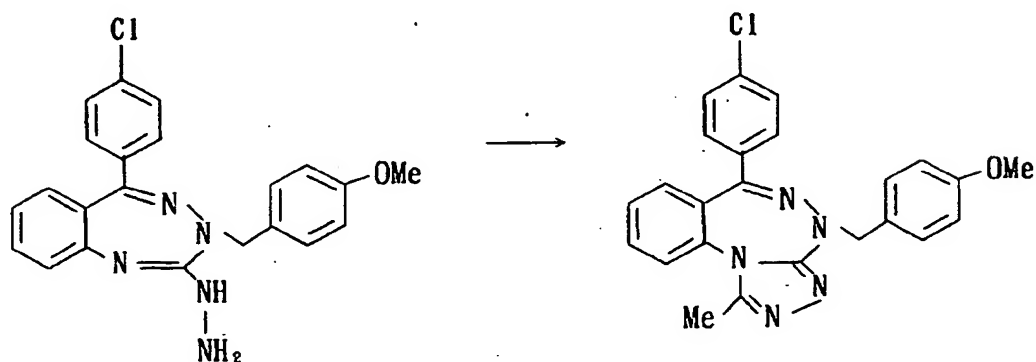
参考例86と同様にして、参考例65、67の化合物より参考例87、88の化合物をそれぞれ得た。これらを表23に示した。

表 2 3

参考例	構造式	融点 (°C)
87		213 ~ 216
88		235 ~ 238

合成例 1 (第 5 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 63 又は参考例 85 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-イルヒドラジン(23mg)、トリエチルオルソ酢酸エステル(15 μ l)及びp-トルエ

ンスルホン酸一水和物(2.4mg)をトルエン(0.5ml)に懸濁し、3時間加熱還流した。冷却後、酢酸エチルを加えて有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化することにより、表記化合物(16mg)を無色針状晶として得た。

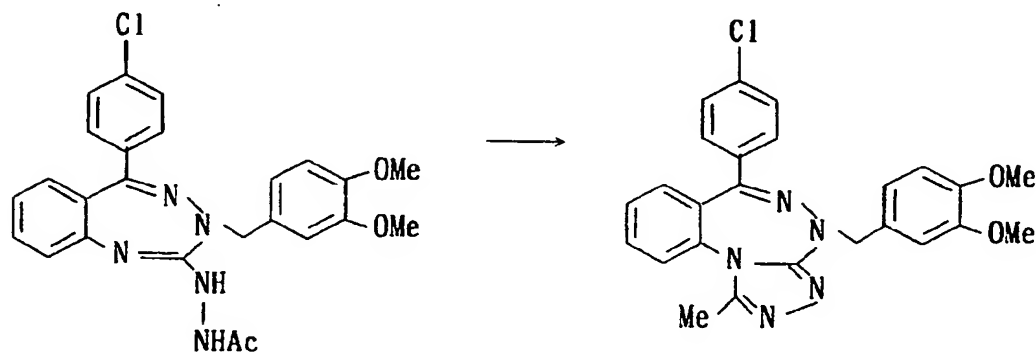
融点 192~193℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.60(3H, s), 3.79(3H, s), 4.89-5.04(2H, m), 6.83-6.85(2H, m), 6.96(2H, m), 7.18-7.37(9H, m), 7.59-7.64(1H, m)

合成例 2 (第 8 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 86 で得られた酢酸 N' - [5-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシベンジル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-イル] ヒドラジド(48g) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物(2.1g)をトルエンに懸濁し、110℃で30分間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄した。ジクロロメタン層を乾燥、濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化することにより、表記化合物(42.4g)を無色結晶として得た。

融点 235~237℃

合成例 3 (第 8 工程)

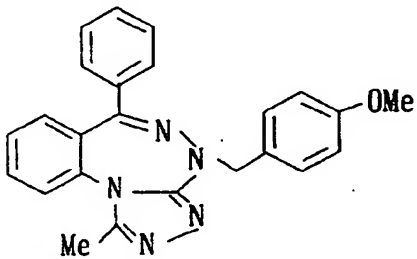
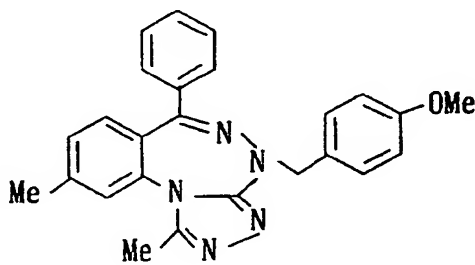
4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 4 (第 8 工程)

4-(4-メトキシベンジル)-1,9-ジメチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

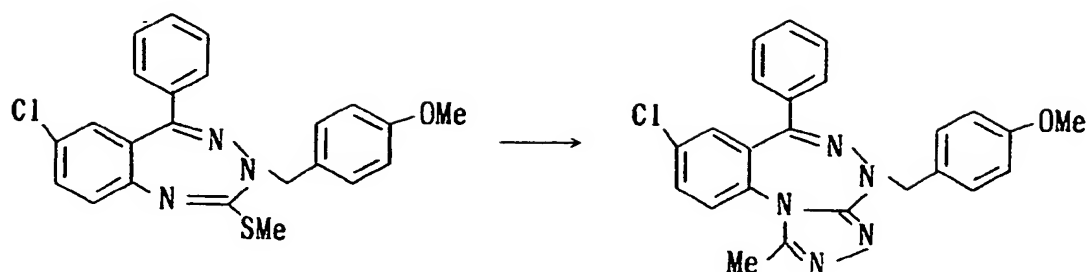
合成例 2 と同様にして、参考例 87、88 の化合物より合成例 3、4 の化合物をそれぞれ得た。これらを表 24 に示した。

表 24

合成例	構造式	融点 (°C)
3		139 ~ 140
4		101 ~ 105

合成例 5 (第 7' 工程)

8-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 66 で得られた 7-クロロ-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-5-フェニル-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン(600mg)、アセチルヒドラジン(220mg) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物(80mg)を n-ブタノール(6ml) に溶解し、90℃で2時間、110℃で1.5時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：アセトン 5：1で溶出された画分より得られたものをジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(100.7mg) を結晶として得た。

融点 116～118℃

合成例 6 (第7' 工程)

4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 7 (第7' 工程)

4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 8 (第7' 工程)

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 9 (第7' 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1,9-ジメチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 10 (第 7' 工程)

6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 11 (第 7' 工程)

4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸 tert-ブチルエステル

合成例 12 (第 7' 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10,10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン

合成例 5 と同様にして、参考例 68、69、70、71、72、73、74 の化合物より合成例 6、7、8、9、10、11、12 の化合物をそれぞれ得た。

これらを表 25、26 に示した。

表 2 5

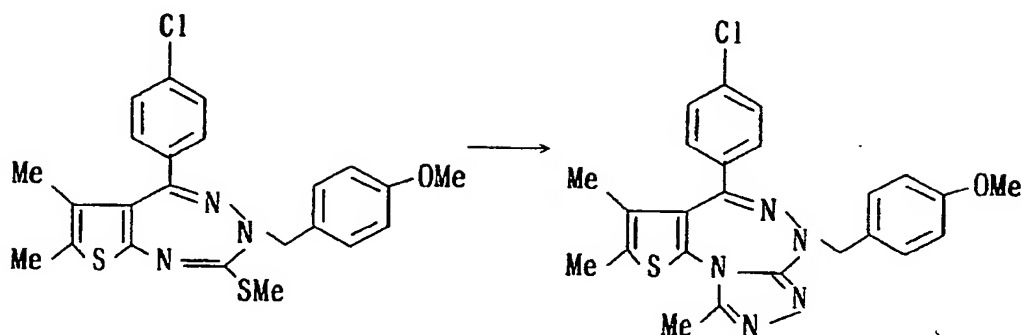
合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
6		2.67(3H, s), 3.79(3H, s), 4.97(2H, broad), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37-7.51(6H, m), 8.09 (1H, d, J=2.5Hz), 8.45 (1H, dd, J=8.6 and 2.6Hz).	189 (分解)
7			194 ~ 196
8			188 ~ 191

表 2 6

合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
9		2.48(3H, s), 2.60(3H, s), 3.79(3H, s), 4.87(1H, m), 5.03(1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.26-7.35(9H, m)	213.5~ 216.0
10		2.60(3H, s), 3.79(3H, s), 4.88(1H, m), 5.04(1H, m), 6.84 (2H, d, J=6.7Hz), 7.17-7.64(10H, m)	204.5~ 205.5
11		1.59(9H, s), 2.61(3H, s), 3.80(3H, s), 4.85-5.12(2H, m), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.36(4H, m), 7.44 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60-7.63(1H, m), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz)	不定形固体
12		2.72(3H, s), 3.80(3H, s), 4.99(2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 7.27-7.35(7H, m), 7.50-7.53(1H, m), 8.61-8.63(1H, m)	

合成例 13 (第7' 工程)

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-メトキシベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン



参考例 77 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-6-(4-メトキシベンジル)-2,3-ジメチル-7-メチルチオ-6H-1-チア-5,6,8-トリアザ-アズレン(350mg)、アセチルヒドラジン(114mg) 及び p-トルエンスルホン酸-水和物(14.6mg)を n-ブタノール(13.5ml)に溶解し、110℃で12時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール 5：1 で溶出した画分より得られたものを酢酸エチル：ジエチルエーテル 1：3 の混合溶媒で結晶化することにより表記化合物(160mg)を無色結晶として得た。

融点 214~216℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.26(3H, s), 2.36(3H, s), 2.65(3H, s), 3.81(3H, s), 4.95(2H, m), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.23-7.31(4H, m), 7.35(2H, d, J=8.7Hz)

合成例 14 (第7' 工程)

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

ズレン

合成例 15 (第 7' 工程)

6 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン

合成例 16 (第 7' 工程)

6 - (4 - メトキシベンジル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 4 - フェニル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン

合成例 17 (第 7' 工程)

2 - エチル - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 9 - メチル - 4 - フェニル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン

合成例 18 (第 7' 工程)

6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン

合成例 13 と同様にして、参考例 78、79、80、81、82 の化合物より合成例 14、15、16、17、18 の化合物をそれぞれ得た。これらを表 27、28 に示した。

表 2 7

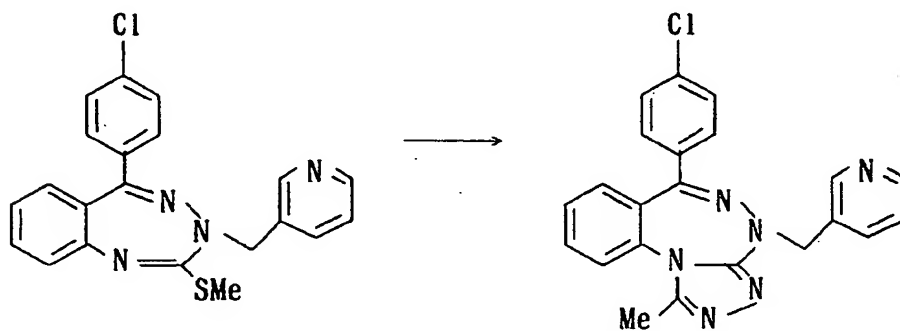
合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
14			141 ~ 143
15		2.47 (3H, d, J=1.1Hz), 2.61(3H, s), 3.81(3H, s), 4.97(2H, s), 6.42 (1H, q, J=1.1Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.32-7.40(7H, m).	不定形固体
16			169 ~ 171

表 2 8

合成例	構造式	融点 (°C)
17		118 ~ 119
18		221 ~ 225

合成例 19 (第 7' 工程)

6 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルメチル)
- 4H - 2, 3, 4, 5, 10b - ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 75 で得られた 5 - (4-クロロフェニル) - 2 - メチルチオ - 3 - (

ピリジン-3-イルメチル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン(800mg)を1-ブタノール(4ml)に溶解し、アセチルヒドラジン(151mg)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(19.4mg)を加え、湯浴上で100℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテル(10ml)をゆっくり加え、1時間静置した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、表記化合物(488mg)を無色結晶として得た。

融点 240~243℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.62(3H, s), 4.98(1H, m), 5.11(1H, m), 7.18-7.40(8H, m), 7.64(1H, dt, J=7.8 and 1.4Hz), 7.72(1H, dt, J=7.8 and 1.9Hz), 8.51(1H, dd, J=4.8 and 1.6Hz), 8.65(1H, d, J=1.6Hz)

又、表記化合物は合成例21と同様な方法でも合成することができる(合成例63参照)。

合成例20 (第7'工程)

4-(2-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

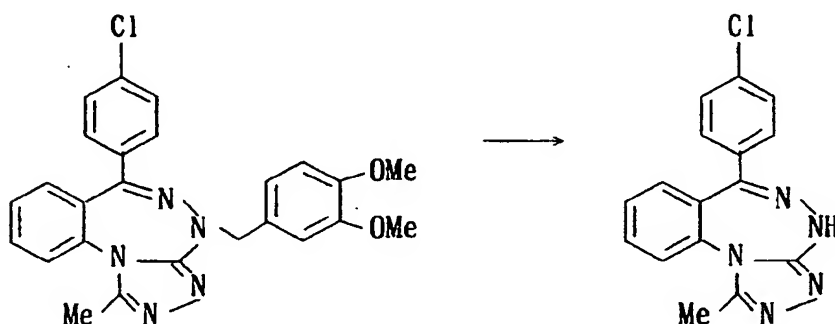
合成例19と同様にして、参考例83の化合物より表記化合物を得た。これを表29に示した。

表 2 9

合成例	構造式	融点 (°C)
20		199 ~ 202

参考例 8 9 (第 9 工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-
 ペンタアザベンゾ[e]アズレン

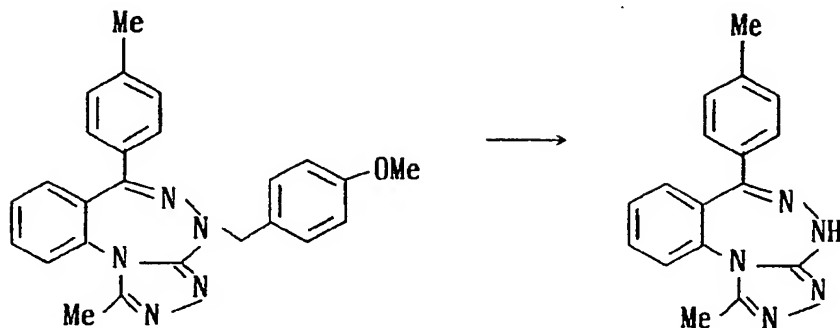


合成例 2 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシ
 ベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ
 [e]アズレン(2.02g)、アニソール(1.4ml)をトリフルオロ酢酸(8ml)に溶解
 し、濃硫酸(1.3ml)を加えて10分間攪拌した後、濃硫酸(3.9ml)を加え45分
 間攪拌した。さらに濃硫酸(1.3ml)を加えて1.5時間攪拌した。反応液を氷水
 (300ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、
 水で順次洗浄し、乾燥、濾過後、濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで結
 晶化することにより、表記化合物(748mg)を無色結晶として得た。

融点 231~233°C

参考例 9 0 (第 9 工程)

1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 7 で得られた 4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(800mg) を 25% 臭化水素酸/酢酸溶液(8ml) に溶解し、アニソール(0.2 ml)を加え、40℃で3時間加温攪拌した。ジイソプロピルエーテル(200ml)を加え、結晶を濾取した。この結晶を水(10ml)に溶解し、重曹を加え中和した。析出した結晶を濾取し、これを塩化メチレン(30ml)に溶解し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルより結晶化することにより表記化合物(345mg)を得た。

融点 259~261℃

参考例 9 1 (第 9 工程)

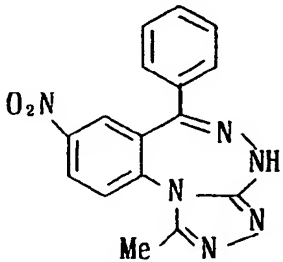
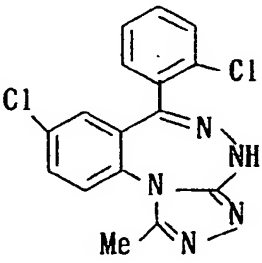
7-ニトロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

参考例 9 2 (第 9 工程)

8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

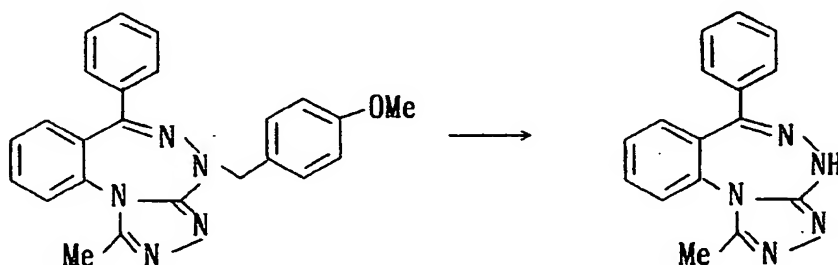
参考例 8 9 と同様にして、合成例 6、8 の化合物より参考例 9 1、9 2 の化合物をそれぞれ得た。これらを表 3 0 に示した。

表 3 0

参考例	構造式	融点 (°C)
91		258 ~ 260
92		282 ~ 284

参考例 9 3 (第 9 工程)

1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベン
ゾ[e]アズレン



合成例 3 で得られた 4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニ
ル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(94mg)、
アニソール(20 μ l)を 25%臭化水素酸/酢酸溶液(6.9ml)に溶解し、室温で 3

2 時間攪拌した。反応溶媒を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を、水で洗浄後、乾燥、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 20：1）で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(48.5mg)を無色針状晶として得た。

融点 227～230℃

参考例 9 4（第 9 工程）

1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

参考例 9 5（第 9 工程）

6-(4-クロロフェニル)-1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

参考例 9 6（第 9 工程）

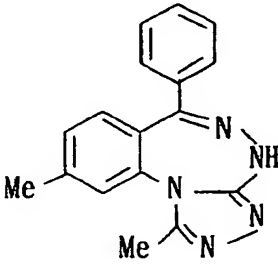
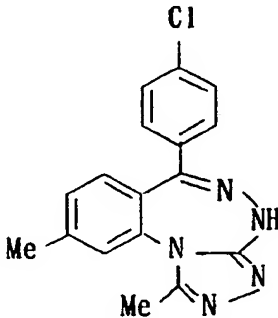
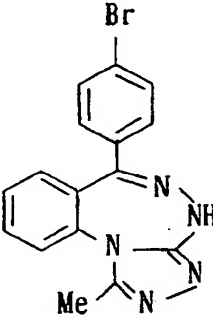
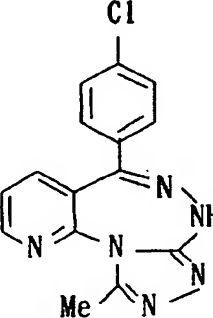
6-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

参考例 9 7（第 9 工程）

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10, 10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン

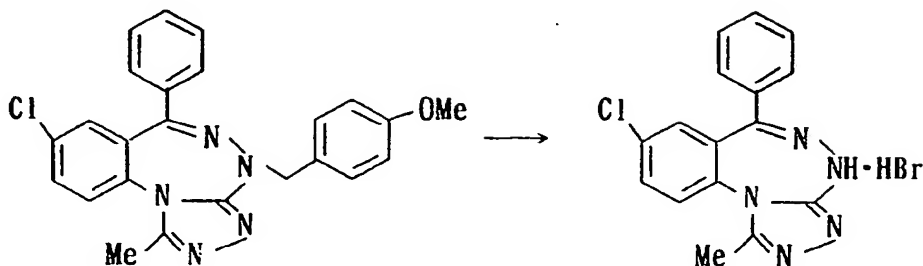
参考例 9 3 と同様にして、合成例 4、9、10、12 の化合物より参考例 9 4、9 5、9 6、9 7 の化合物を得た。これを表 3 1 に示した。

表 3 1

参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
94			248 ~ 251
95		2.33(3H, s), 2.48(3H, s), 6.78(2H, brs), 6.97(1H, s), 7.26(1H, s), 7.39-7.53(4H, m), 8.94(1H, s)	
96		2.62(3H, s), 7.24-7.63(8H, m), 7.78(1H, s)	256.5~ 257.5
97		2.73(3H, s), 7.28-7.47(5H, m), 7.56-7.59(1H, m), 8.31(1H, s), 8.61-8.63(1H, m)	

参考例 98 (第9工程)

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 臭化水素酸塩

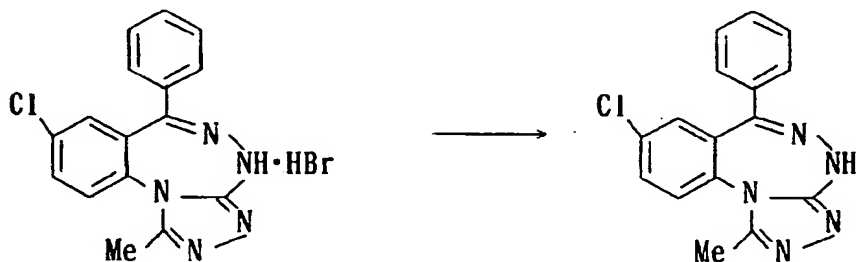


合成例5で得られた8-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(105mg)を参考例93と同様の方法に従って反応させ、溶媒を減圧留去すると結晶が得られる。これをジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することにより、表記化合物(108.2mg)を得た。

融点 191~192℃ (分解)

参考例 99 (第9工程)

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

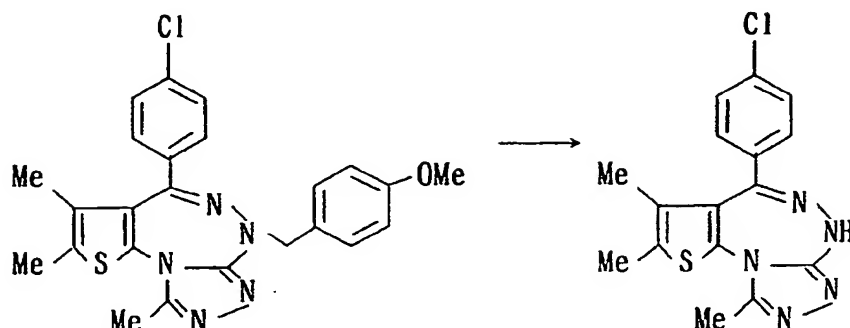


参考例98で得られた8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 臭化水素酸塩(102mg)を参考例98に記載の抽出操作を行い、ジエチルエーテルより結晶化することにより、表記化合物の結晶を得た。

融点 140~142℃

参考例 100 (第9工程)

4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン



合成例 13 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-6-(4-メトキシベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン(100mg) 及びアニソール(24 μ l)を 25%臭化水素酸/酢酸溶液(1ml)に溶解し、40℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、ジイソプロピルエーテル(30ml)を加え、反応容器に沈着した油状物と有機溶媒を分離した。油状物をクロロホルムに溶かし、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(68mg)を黄色結晶として得た。

融点 247℃

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

1.58(3H, s), 2.36(3H, s), 2.62(3H, s), 7.35(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.43(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.83(1H, s)

参考例 101 (第9工程)

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

参考例 102 (第9工程)

2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザ

チエノ [2, 3-e] アズレン

参考例 103 (第9工程)

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペン
タアザチエノ [2, 3-e] アズレン

参考例 104 (第9工程)

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペン
タアザチエノ [2, 3-e] アズレン

参考例 105 (第9工程)

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7,
8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

参考例 100と同様にして、合成例 14、15、16、17、18の化合物よ
り参考例 101、102、103、104、105の化合物をそれぞれ得た。こ
れを表 32、33に示した。

表 3 2

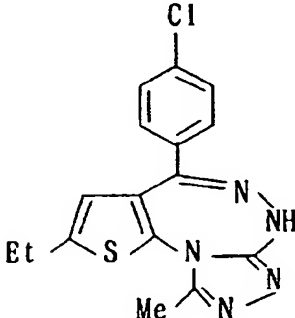
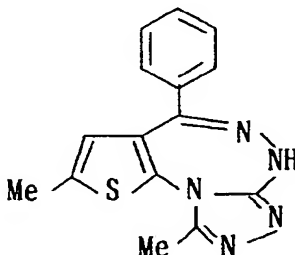
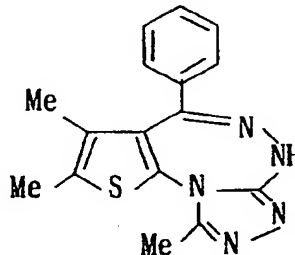
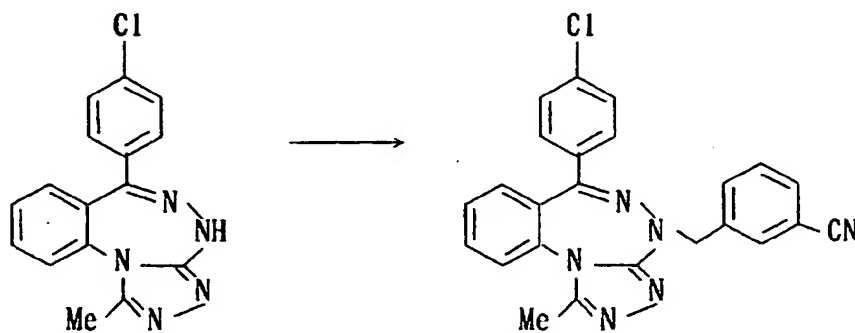
参考例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
101		1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.62(3H, s), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 6.43(1H, s), 7.37(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(1H, m).	
102		2.47(3H, d, J=1.5Hz), 2.61(3H, s), 6.44(1H, q, J=1.5Hz), 7.36-7.45(3H, m), 7.52-7.55(2H, m), 7.68(1H, brs).	226 ~ 232
103		1.63(3H, s), 2.36(3H, s), 2.62(3H, s), 7.34-7.48(5H, m), 7.62(1H, brs).	

表 3 3

参考例	構造式	融点 (°C)
104		183 ~ 184
105		254 ~ 257

合成例 2 1 (第 1 0 工程の 1)

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン



参考例 8 9 で得られた 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2,

3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(20mg)をアルゴンガス雰囲気下、無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.4ml)に溶解し、氷冷した。これに、乳鉢で粉碎した水酸化カリウム(13mg)を一度に加え、さらに3-(クロロメチル)ベンゾニトリル(15.2mg)を加えて、氷冷下で10分、室温で1時間攪拌した。反応終了後、氷冷し、5%クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加えて、有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルにより結晶化させることにより、表記化合物(8.4mg)を得た。

融点 140~141°C

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.62(3H, s), 4.92-5.16(2H, m), 7.24-7.69(12H, m)

合成例22~85(第10工程の1)

合成例21と同様にして、参考例89の化合物より以下の合成例22~85の化合物を得た。これらを表34~表38に示した。

合成例22

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例23

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例24

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例25

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例26

6-(4-クロロフェニル)-4-(2,5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 27

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 28

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 29

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 30

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 31

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 32

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 33

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 34

4-(2-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 35

4 - (3 - クロロベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 3 6

4 - (4 - クロロベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 3 7

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 3 8

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 3 9

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 4 0

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - メトキシベンジル) - 1 - メチル -
4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 4 1

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - メトキシベンジル) - 1 - メチル -
4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 4 2

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル -
4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 4 3

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 5 - ジメトキシベンジル) - 1 - メ
チル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 4 4

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 4 5

4-(5-アセチル-2-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 4 6

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 4 7

4-(2-クロロ-4,5-メチレンジオキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 4 8

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 4 9

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 5 0

4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 5 1

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,5-ジクロロ-4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 5 2

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチルベンジル) - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 3

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (3 - メチルベンジル) - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 4

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - メチルベンジル) - 4
H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 5

4 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 -
メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 6

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチ
ル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 7

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (ナフタレン - 2 - イルメチ
ル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 8

4 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メ
チル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 5 9

4 - ベンジル - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4,
5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 6 0

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4 - フェニルベンジル) -
4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 6 1

4-(4-クロロフェノキシメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 2

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 3

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 4

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(インドール-3-イル)エチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 5

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 6

6-(4-クロロフェニル)-4-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 7

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 8

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェネチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 6 9

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピル) -
4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 0

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 3 - ジフェニルプロピル) - 1 - メ
チル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 1

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - シクロプロピルメチル - 1 - メチル - 4 H
- 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 2

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - シクロヘキシルメチル - 1 - メチル - 4 H
- 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 3

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 1 - メチ
ル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 4

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (3 - フェニル - 2 - プロペ
ニル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 5

4 - アリル - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4,
5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 6

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 2 - プロペニ
ル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 7

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - クロロ - 2 - プロペニル) - 1 - メ
チル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 8

4 - (2 - ブロモ - 2 - プロペニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 7 9

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 2 - プロペニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 8 0

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 4 - ジベンジルオキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 8 1

4 - ベンジルオキシメチル - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 8 2

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (3 - フェノキシプロピル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 8 3

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 3 - ジクロロ - 2 - プロペニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

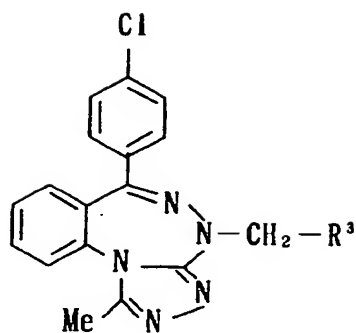
合成例 8 4

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチルベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 8 5

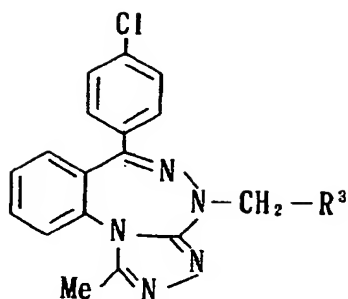
6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

表 3 4



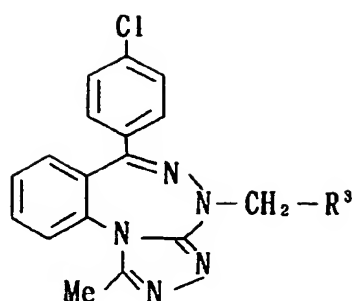
合成例	R ³	融点 (°C)	合成例	R ³	融点 (°C)
22		228 ~ 229	30		205 ~ 209
23		193 ~ 196	31		147 ~ 148
24		256 ~ 257	32		122
25		209 ~ 210	33		172 ~ 175
26		205	34		234 ~ 235
27		206 ~ 211	35		194 ~ 195
28		195 ~ 196	36		252 ~ 253
29		170 ~ 171	37		223 ~ 224

表 3 5



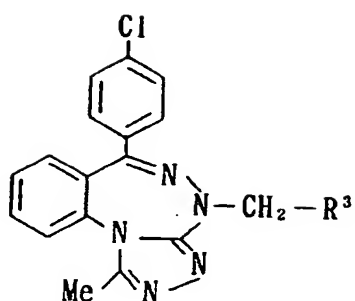
合成例	R ³	融点 (°C)	合成例	R ³	融点 (°C)
38		140 ~ 141	46		206 ~ 208
39		287 ~ 289 (分解)	47		273 ~ 274
40		85 ~ 89	48		246
41		202 ~ 204	49		218 ~ 221 (分解)
42		191 ~ 193	50		191 ~ 193
43		163 ~ 165	51		189
44		182 ~ 183	52		248 ~ 249
45		144 ~ 148	53		207 ~ 208

表 3 6



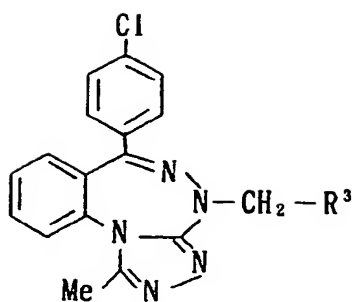
合成例	R ³	融点 (°C)	合成例	R ³	融点 (°C)
54		194 ~ 197	62		187 ~ 188
55		154 ~ 156	63		233 ~ 239
56		129 ~ 134	64		198 ~ 202
57		220 ~ 223	65		223 ~ 226
58		175 ~ 176	66		203 ~ 205
59		235 ~ 238	67		115 ~ 118
60		171	68		202
61		180 ~ 181	69		156 ~ 157

表 3 7



合成例	R ³	融点 (°C)	合成例	R ³	融点 (°C)
70		202 ~ 203	75		170 ~ 171
71		177 ~ 178	76		153 ~ 154
72		179 ~ 181	77		162 ~ 164
73		249 ~ 251	78		180 ~ 181
74		204 ~ 205	79		168 ~ 170 (分解)

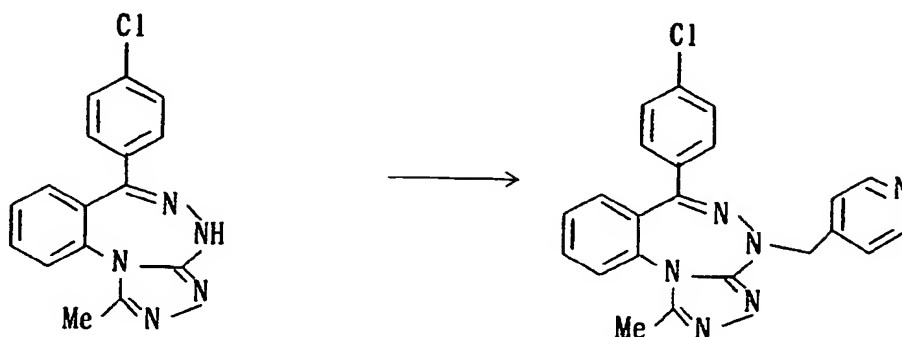
表 3 8



合成例	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
80		2.60(3H, s), 4.81-4.85(1H, m), 5.02-5.05(1H, m), 5.06(2H, s), 5.13(2H, s), 6.72-7.00(3H, m), 7.17-7.44(17H, m), 7.60-7.66(1H, m).	
81		2.60(3H, s), 4.65(2H, s), 5.38(1H, m), 5.49(1H, m), 7.18-7.41(10H, m), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, dt, J=7.6 and 1.4Hz).	
82		2.28(2H, m), 2.59(3H, s), 4.04(4H, m), 6.81-6.93(3H, m), 7.19-7.64(10H, m).	138 ~ 142
83		2.60(3H, s), 4.54(2H, d, J=6.6Hz), 6.27(1H, t, J=6.6Hz), 7.25-7.41(5H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.60-7.67(1H, m).	
84			187 ~ 188
85			181 ~ 183

合成例 86 (第10工程の1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(783mg) をアルゴンガス雰囲気下、無水N,N-ジメチルホルムアミド(8ml) に溶解し、氷冷した後、水素化ナトリウム(油性60%) (120mg) を加えて、氷冷下で5分間、室温で10分間攪拌した。再び反応混合物を氷冷し、4-ピコリルクロリド 塩酸塩(415mg) を固体のまま加え、氷冷下で25分間攪拌した。反応終了後、氷水(50ml) 及び酢酸エチル(40ml) を加え、有機層を分離した。有機層を水で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた油状物をジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(760mg) を得た。

融点 223~225℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.63(3H, s), 4.98-5.14(2H, m), 7.25-7.70(10H, m), 8.54(2H, dd, J=4.5 and 3.0 Hz)

合成例 87~108 (第10工程の1)

合成例 86 と同様にして、参考例 89 の化合物より合成例 87~91、107 の化合物を、参考例 99 の化合物より合成例 92、93 の化合物を、参考例 93 の化合物より合成例 94、95 の化合物を、参考例 94 の化合物より合成例 96、97、98、99、100 の化合物を、参考例 91 の化合物より合成例 101、

102の化合物を、参考例90の化合物より合成例103、104の化合物を、参考例92の化合物より合成例105、106の化合物を、参考例95の化合物より合成例108の化合物をそれぞれ得た。これらを表39～表43に示した。

合成例87

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例88

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例89

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例90

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例91

6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 5-ジニトロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例92

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例93

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例94

1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,

3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 9 5

1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2,
3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 9 6

1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 9 7

1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 9 8

4-(3-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2,
3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 9 9

4-(4-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2,
3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 0 0

4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 0 1

1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 0 2

1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 0 3

1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)

－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例104

4－(3－シアノベンジル)－1－メチル－6－(4－メチルフェニル)－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例105

8－クロロ－6－(2－クロロフェニル)－1－メチル－4－(ピリジン－3－イルメチル)－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例106

8－クロロ－6－(2－クロロフェニル)－1－メチル－4－(ピリジン－4－イルメチル)－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

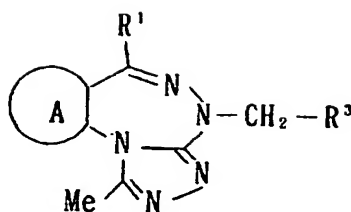
合成例107

4－[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン－4－イルメチル]安息香酸メチルエステル

合成例108

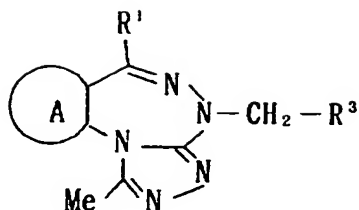
6－(4－クロロフェニル)－4－(4－シアノベンジル)－1, 9－ジメチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

表 3 9



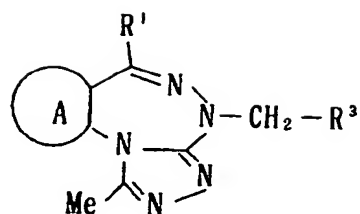
合成例	A	R ¹	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
87				2.62(3H, s), 3.03(3H, s), 5.03(1H, m), 5.19(1H, m), 7.23-7.43(7H, m), 7.56-7.69(3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.4Hz).	
88				2.62(3H, s), 5.03(1H, m), 5.11(1H, m), 7.24-7.43(7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, m), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz).	
89				2.63(3H, s), 4.92(1H, m), 5.09(1H, m), 7.26-7.47(9H, m), 7.70 (1H, dt, J=7.8 and 1.6Hz).	
90					177 ~ 180 (分解)

表 4 0



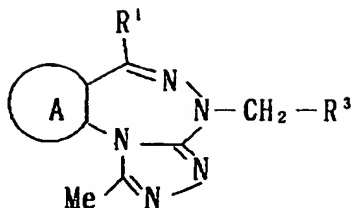
合成例	A	R ¹	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
91				2.63(3H, s), 5.15(1H, m), 5.28(1H, m), 7.20-7.47(6H, m), 7.68(1H, m), 8.63 (1H, d, J=2.2Hz), 8.95 (1H, t, J=2.2Hz).	非晶体
92				2.60(3H, s), 4.98(1H, m), 5.12(1H, m), 7.26-7.47(9H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8 and 2.4Hz), 8.55(1H, m), 8.56(1H, m).	非晶体
93				2.60(3H, s), 4.98(1H, m), 5.11(1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.35-7.38(3H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.7 and 2.4Hz), 7.74 (1H, dt, J=8.0 and 1.8Hz), 8.53 (1H, dd, J=4.8 and 1.6Hz), 8.67 (1H, d, J=1.8Hz).	非晶体

表 4 1



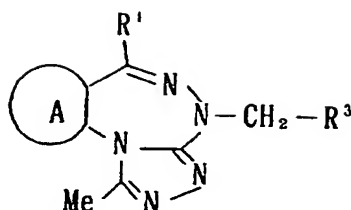
合成例	A	R ¹	R ³	融点 (°C)
94				179 ~ 181
95				193 ~ 194
96				196 ~ 197
97				240 ~ 241
98				165 ~ 166
99				214 ~ 216
100				158 ~ 159
101				212 ~ 213
102				202 ~ 203

表 4 2



合成例	A	R ¹	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
103					205 ~ 207
104				2.36(3H, s), 2.62(3H, s), 5.07(2H, m), 7.16 (2H, d, J=9Hz), 7.25-7.68 (10H, m).	非晶体
105					162 ~ 165
106				2.61(3H, s), 4.98(1H, m), 5.15(1H, m), 7.27-7.46(9H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.9 and 4.0Hz), 8.55 (2H, dd, J=4.5 and 2.0Hz).	非晶体
107					137 ~ 139

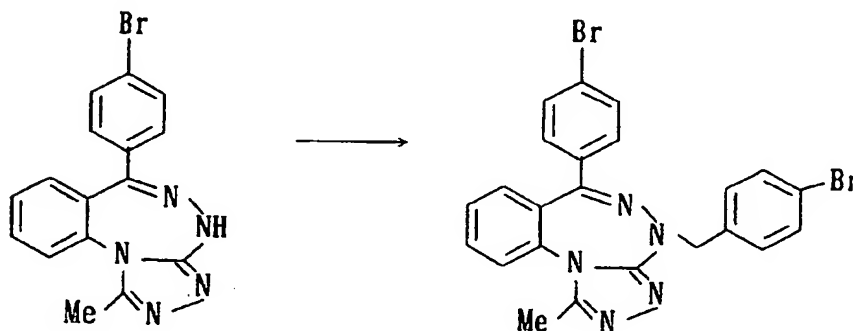
表 4 3



合成例	A	R ¹	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3)	融点 (°C)
108				2.51(3H, s), 2.61(3H, s), 4.99(1H, m), 5.15(1H, m), 7.10-7.29(7H, m), 7.46-7.60(4H, m)	206.5 ~208.0

合成例 109 (第 10 工程の 1)

4-(4-ブロモベンジル)-6-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 96 で得られた 6-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(2.13g) をアルゴンガス雰囲気下、無水N,N-ジメチルホルムアミド(37ml)に溶解し、氷冷した。この混合物に水素化ナトリウム(油性60%) (258mg) を加え、氷冷下で5分間、室温で30分間攪拌した。再び反応混合物を氷冷し、4-ブロモベンジル プロミド(1.57g) を固体のまま加え、氷冷下で15分間攪拌した。反応終了後、氷水及

びクロロホルムを加え、有機層を分離した。この有機層を水で4回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮すると結晶が析出した(2.96g)。この結晶をクロロホルム：メタノール 10：1の混合溶媒より再結晶し、表記化合物(2.62g)を無色結晶として得た。

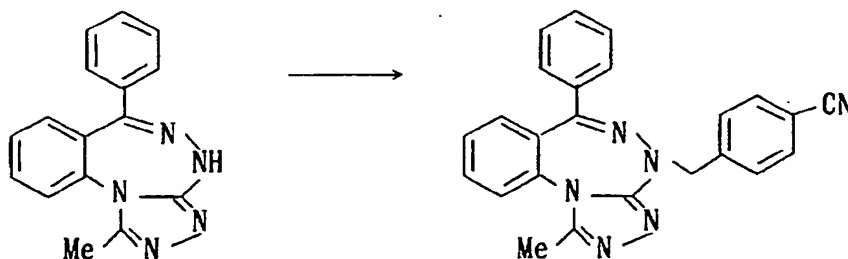
融点 248.5～249.5℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.60(3H, s), 4.89(1H, m), 5.05(1H, m), 7.20-7.48(11H, m), 7.61-7.66(1H, m)

合成例 111 (第10工程の1)

4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 93 で得られた 1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(200mg)をアルゴンガス雰囲気下、無水 N,N-ジメチルホルムアミド(3.4ml)に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ナトリウム(油性 60%) (47mg)を加え、氷冷下で5分間、室温で1時間攪拌した。再び反応混合物を氷冷し、α-ブロモ-p-トルニトリル(228mg)を固体で加えた。その後、室温で2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルと氷水を加え、有機層を分離した。有機層を水で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール 97：3)で精製した。純粋な画分を集めて濃縮し、得られた残渣をクロロホルム/ジエチルエーテル混合溶媒で結晶化することにより、表記化合物(145mg)を無色結晶として得た。

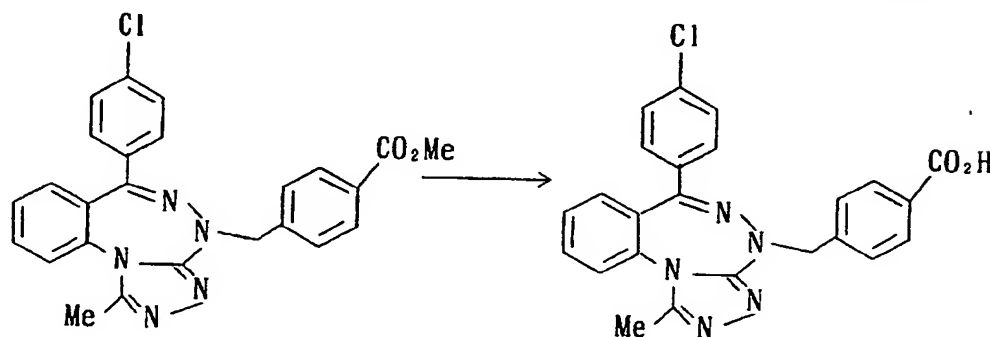
融点 215～216.5℃

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.62(3H, s), 5.02(1H, m), 5.17(1H, m), 7.26-7.68(13H, m)

合成例 112 (第10工程の24)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸

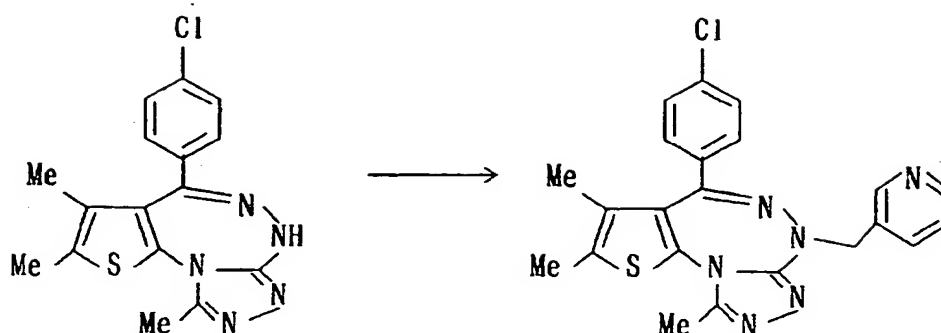


合成例 107 で得られた 4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸 メチルエステル (171 mg) のエタノール溶液 (1 ml) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.37 ml) を加え、室温で 5 時間、さらに 45 °C で 4 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。水層を分離し、氷冷下、1 N 塩酸で pH 3 に調整した。析出した残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を 3 回水洗した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-酢酸エチルの混合物より結晶化することにより、表記化合物 (105.6 mg) を無色結晶として得た。

融点 190~193 °C

合成例 113 (第10工程の1)

4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン



参考例 100 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン(1g)をアルゴンガス雰囲気下、無水N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷冷した後、水素化ナトリウム(油性60%) (244mg)を加えて、氷冷下で5分間、室温で30分間攪拌した。再び反応混合物を氷冷し、3-ピコリルクロリド塩酸塩(525mg)を加え、氷冷下で4時間攪拌した。反応終了後、1%クエン酸水溶液(50ml)及び酢酸エチル(50ml)を加え、有機層を分離した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、酢酸エチル:メタノール 95:5で溶出した画分を濃縮して得られた固体を、酢酸エチル:ジエチルエーテル 1:3で結晶化することにより、表記化合物(936mg)を無色結晶として得た。

融点 195~196℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.53(3H, s), 2.37(3H, s), 2.62(3H, s), 5.03(2H, s), 7.23-7.32(5H, m), 7.77(1H, m), 8.54(1H, dd, J=5.0 and 1.7Hz), 8.70(1H, d, J=2.0Hz)

合成例 114~121、123~130 (第10工程の1)

合成例 113と同様にして、参考例 100の化合物より合成例 114、115、116の化合物を、参考例 101の化合物より合成例 117、118、119の化合物を、参考例 102の化合物より合成例 120、121、123の化合物を、参考例 103の化合物より合成例 124、125の化合物を、参考例 104の化合物より合成例 126、127の化合物を、参考例 105の化合物より合成例 1

28、129、130の化合物をそれぞれ得た。これらを表44～表46に示した。

合成例114

4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例115

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例116

4-(4-クロロフェニル)-6-(3,4-ジフルオロベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例117

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例118

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例119

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例120

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 1

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 3

6-(4-クロロベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 4

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 5

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 6

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 7

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 8

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

合成例 1 2 9

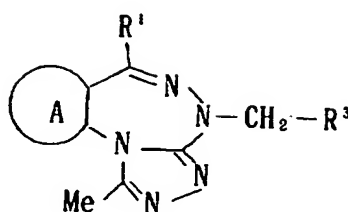
4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-

e] アズレン

合成例 130

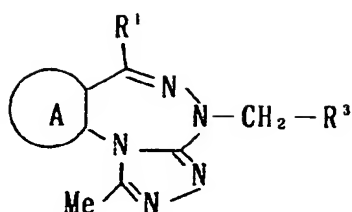
6-(4-シアノベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

表 4 4



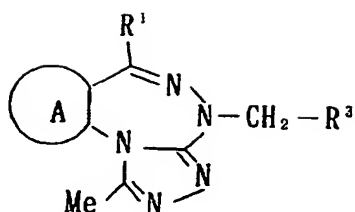
合成例	A	R¹	R³	¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃)	融点 (°C)
114				1.58(3H, s), 2.40(3H, s), 2.63(3H, s), 5.04(2H, m), 7.21-7.33(6H, m), 8.55-8.57(2H, m).	195 ~ 196
115					210 ~ 211
116					189 ~ 191
117					182 ~ 183
118					107 ~ 108
119					199 ~ 200

表 4 5



合成例	A	R ¹	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
120				2.48 (3H, d, J=1.5Hz), 2.63(3H, s), 5.05(2H, s), 6.43 (1H, q, J=1.5Hz), 7.25-7.45(6H, m), 7.79 (1H, dt, J=7.5 and 2.0Hz), 8.53 (1H, dd, J=5.0 and 2.0Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0Hz).	
121					188 ~ 190
123					128 ~ 130

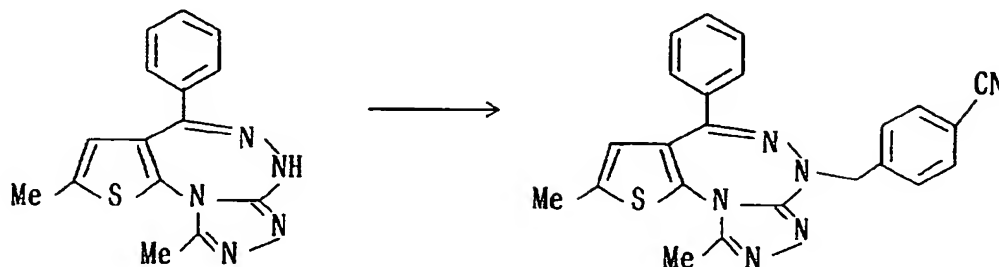
表 4 6



合成例	A	R ¹	R ³	融点 (°C)
124				168 ~ 169
125				182 ~ 183
126				147 ~ 148
127				187 ~ 189
128				191 ~ 192
129				154 ~ 156
130				171 ~ 172

合成例 122 (第 10 工程の 1)

6-(4-シアノベンジル)-2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン



参考例 102 で得られた 2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン (1.26g) をアルゴンガス雰囲気下、無水 N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、氷冷した。この溶液に水素化ナトリウム (油性 60%) (176mg) を加え、氷冷下で 15 分間、室温で 30 分間攪拌し、再び反応混合物を氷冷した。この反応混合物に α -ブロモ-p-トルニトリル (823mg) を加え、同温で 30 分間攪拌した。水素化ナトリウム (14mg)、 α -ブロモ-p-トルニトリル (30mg) を更に加え、同温で 15 分間攪拌した。酢酸エチルと氷水を加え、有機層を分離した。有機層を水で 4 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、濃厚溶液とする。これにジエチルエーテルを加えると表記化合物 (1.28g) を黄色結晶として得た。

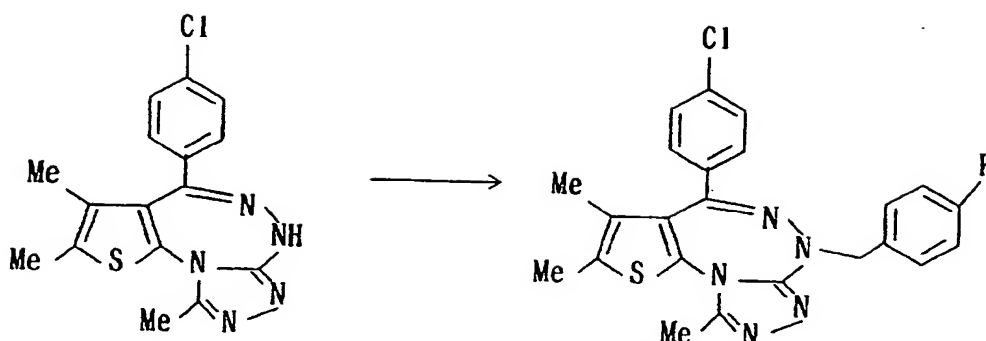
融点 192~195℃

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.09(2H, s), 6.45(1H, m), 7.31-7.46(5H, m), 7.54(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

合成例 131 (第 10 工程の 1)

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-フルオロベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン



参考例 100 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン(68.8mg)の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1ml)に乳鉢で粉碎した水酸化カリウム粉末(34mg)をアルゴン気流下加えた。生成した赤色の混合物を氷冷し、これに4-フルオロベンジルブロミド(20 μ l)を加え、そのまま20分間攪拌した。この混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を水で5回洗浄した。この有機層を乾燥後、濃縮して得られた残渣をエーテルより結晶化して表記化合物(78mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 242~243 $^{\circ}$ C

合成例 132~134 (第10工程の1)

合成例 131 と同様にして参考例 100 の化合物より合成例 132、133 の化合物を、参考例 101 の化合物より合成例 134 の化合物をそれぞれ得た。これらを表 47 に示した。

合成例 132

6-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

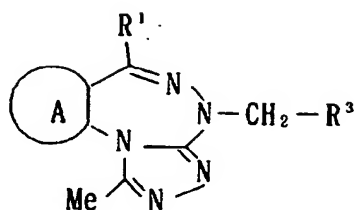
合成例 133

4-(4-クロロフェニル)-6-(3,4-ジクロロベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

合成例 134

4-(4-クロロフェニル)-6-(3,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

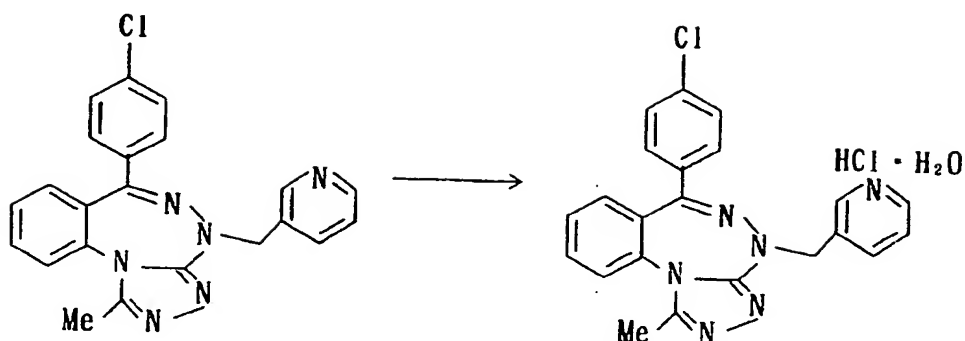
表 47



合成例	A	R ¹	R ³	融点 (°C)
132				230 ~ 231
133				191 ~ 193
134				151 ~ 153

合成例 135

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 一塩酸塩 一水和物



合成例 19 又は 63 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(501mg) をエタノール(10ml)に懸濁させ、4N塩酸/酢酸エチル溶液(0.4ml)を加えた。この溶液を3mlに濃縮し、析出した結晶を濾取した。この結晶をエタノール(10ml)に懸濁し加熱し、室温で放置することにより表記化合物(395mg)が無色針状晶として得られた。

融点 238~240℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.49(3H, s), 4.98(1H, m), 5.08(1H, m), 7.15(1H, d, J=7.2Hz), 7.33-7.47(5H, m), 7.69(2H, m), 7.84(1H, dd, J=7.2 and 4.8Hz), 8.38(1H, d, J=7.5Hz), 8.72(1H, d, J=4.8Hz), 8.87(1H, s)

合成例 136~141

合成例 135 と同様にして、合成例 19 又は 63 の化合物と p-トルエンスルホン酸一水和物より合成例 136 の化合物を、合成例 19 又は 63 の化合物とメタンスルホン酸より合成例 137 の化合物を、合成例 19 又は 63 の化合物とベンゼンスルホン酸より合成例 138 の化合物を、合成例 92 の化合物と 4N塩酸/酢酸エチル溶液より合成例 139 の化合物を、合成例 120 の化合物と p-トルエンスルホン酸一水和物より合成例 140 の化合物を、合成例 92 の化合物と p-トルエンスルホン酸一水和物より合成例 141 の化合物をそれぞれ得た。これらを表 48、49 に示した。

合成例 136

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン p-トル
エンスルホン酸塩

合成例 137

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 2メタン
スルホン酸塩

合成例 138

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 1,5ペ
ンゼンスルホン酸塩

合成例 139

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 塩酸塩

合成例 140

2,9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン p-トル
エンスルホン酸塩

合成例 141

8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン p-トル
エンスルホン酸塩

表 4 8

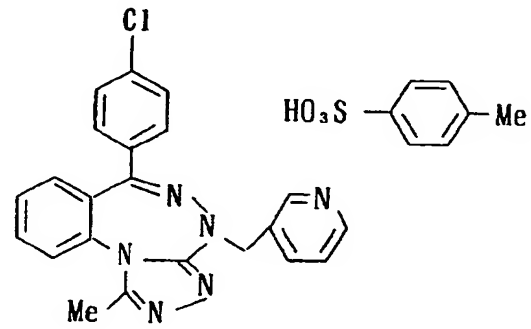
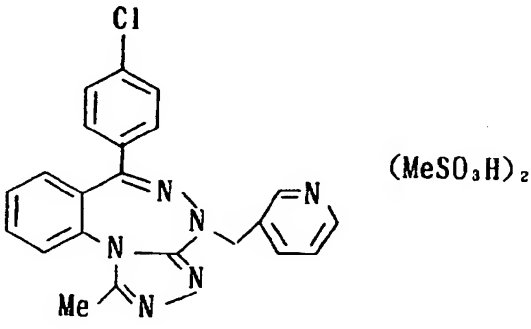
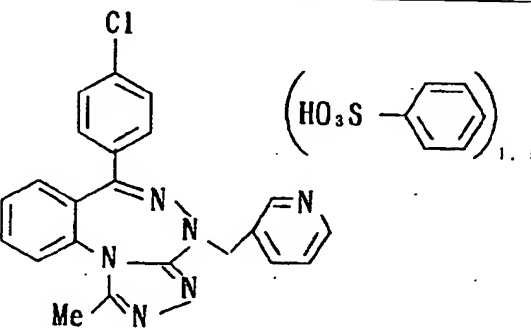
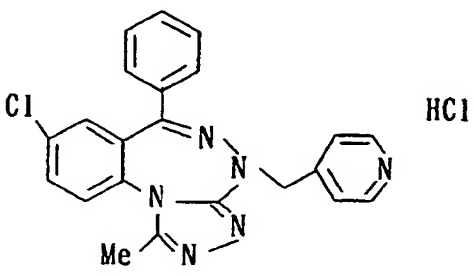
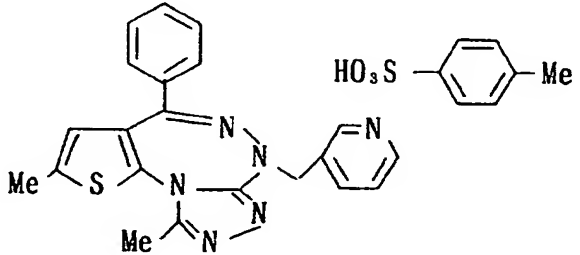
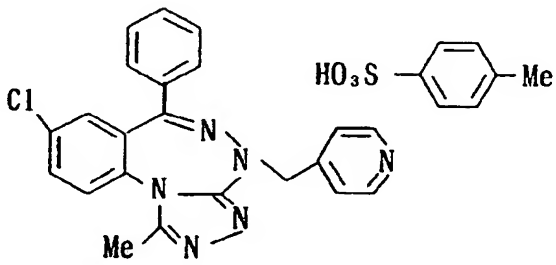
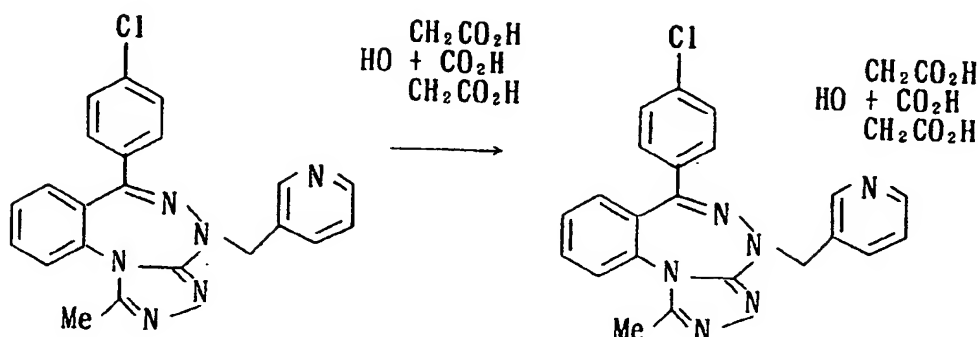
合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆)	融点 (°C)
136		2.28(3H, s), 2.55(3H, s), 5.04(1H, m), 5.14(1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.41-7.51(7H, m), 7.74(2H, m), 7.93 (1H, dd, J=8.3 and 5.6Hz), 8.48 (1H, d, J=8.3Hz), 8.78 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94(1H, s).	248 ~ 250
137			213 ~ 215
138			247 ~ 250

表 4 9

合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d ₆)	融点 (°C)
139		2.57(3H, s), 5.12(1H, m), 5.28(1H, m), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38-7.54(5H, m), 7.80-7.89(2H, m), 7.94 (2H, d, J=6.5Hz), 8.82 (2H, d, J=5.6Hz).	
140			206 ~ 209
141		2.27(3H, s), 2.55(3H, s), 5.15(1H, m), 5.30(1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.0Hz), 7.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.38-7.52(7H, m), 7.79-7.88(2H, m), 7.95 (2H, d, J=6.5Hz), 8.82 (2H, d, J=6.5Hz).	

合成例 1 4 2

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン クエン酸塩



合成例 1 9 又は 6 3 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(401mg) をエタノール(20ml)に懸濁させ、無水クエン酸(192mg)を加え加温した。この溶液を10mlに濃縮し、ジエチルエーテル7mlを加え室温で放置した。析出した結晶を濾取し、この結晶をエタノール(20ml)に懸濁し加熱後、室温で放置することにより表記化合物を(395mg)を無色針晶として得た。

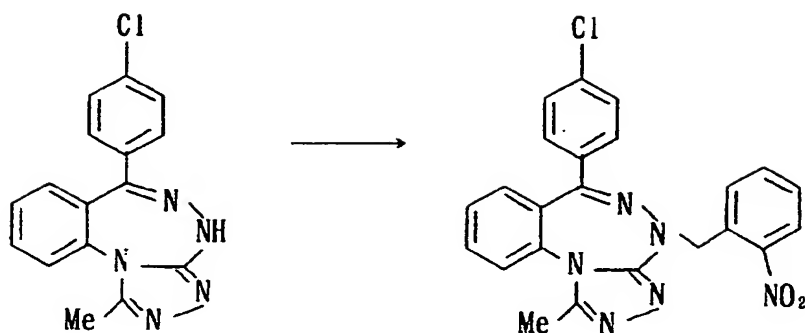
融点 208~209℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.53(3H, s), 2.66(2H, d, J=15.3Hz), 2.75(2H, d, J=15.3Hz), 4.86(1H, m), 5.01(1H, m), 7.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.35-7.53(6H, m), 7.69-7.81(3H, m), 8.48(1H, dd, J=4.7 and 1.4Hz), 8.60(1H, d, J=1.4Hz)

合成例 1 4 3 (第 1 0 工程の 1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 89 で得られた 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン (217mg) をアルゴンガス雰囲気下、無水 N, N - ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、2 - ニトロベンジルブロミド (756mg) 及び炭酸カリウム (967mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別し、濾液に酢酸エチル (50ml) 及び水 (40ml) を加えて有機層を分離した。有機層を 5 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム : アセトン 10 : 1 で溶出した画分を濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物 (46mg) を黄色結晶として得た。

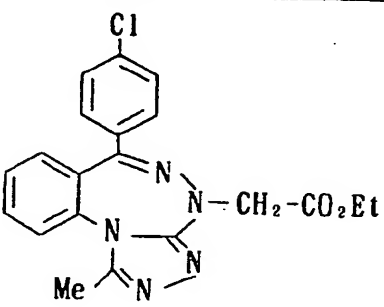
融点 204 ~ 205 °C

合成例 144 (第 10 工程の 1)

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - エトキシカルボニルメチル - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

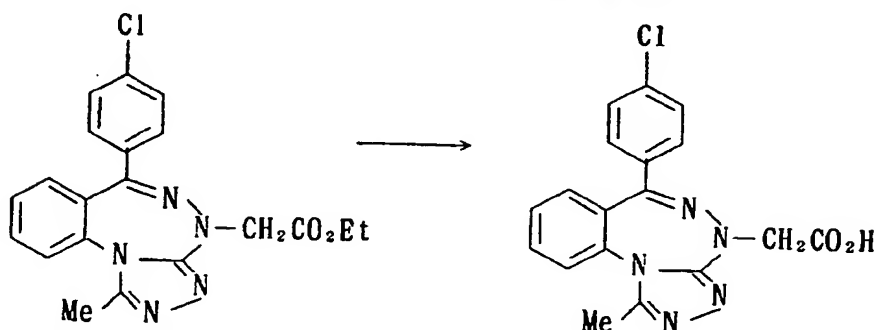
合成例 143 と同様にして、参考例 89 の化合物より合成例 144 の化合物を得た。これを表 50 に示した。

表 5 0

合成例	構造式	融点 (°C)
144		111 ~ 112

合成例 145 (第 10 工程の 9)

[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル] 酢酸

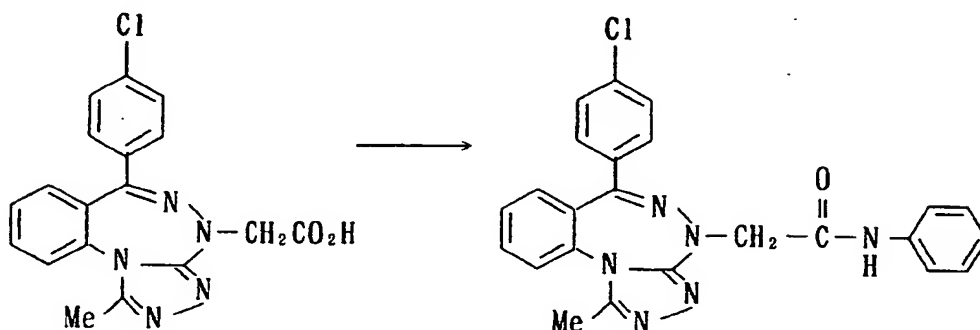


合成例 144 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(151mg) をエタノール(1.5ml) に溶解し、氷冷した後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(0.37ml)を加えて、氷冷下で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、1 規定塩酸(0.2ml)を加えて、しばらく攪拌した。これに、酢酸エチル(10ml)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、有機層を分離した。有機層をさらに飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した後、乾燥、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(129mg)を結晶として得た。

融点 274～275℃

合成例146 (第10工程の10)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルカルバモイルメチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例145で得られた[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(14mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(2.2ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.05ml)を加えた後、ドライアイスアセトン浴にて-15℃に冷却して、クロロ炭酸イソブチル(0.4ml)を1分間で加えた。-15℃～-10℃の内温を保って40分間攪拌した後、アニリン(0.34ml)を加えた。反応内温を30分間で0℃まで昇温させ、さらに30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15ml)及び水(10ml)を加え、有機層を分離した。この有機層をさらに水洗後、乾燥、濾過し、減圧濃縮して得られた残渣を少量のクロロホルムに溶解し、ジエチルエーテルを加えて結晶化を行い、表記化合物(111mg)を結晶として得た。

融点 249～252℃

合成例147～154 (第10工程の10)

合成例146と同様の方法により、合成例145の化合物より合成例147～154の化合物を得た。これらを表51に示した。

合成例147

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルフェニルカルバモイルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

レン

合成例 1 4 8

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - メトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 4 9

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 5 - ジメトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 5 0

4 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシフェニルカルバモイルメチル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 5 1

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルカルバモイルメチル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 5 2

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

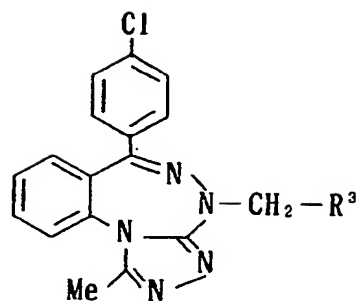
合成例 1 5 3

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (シクロヘキシルカルバモイルメチル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

合成例 1 5 4

6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - n - プロピルカルバモイルメチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

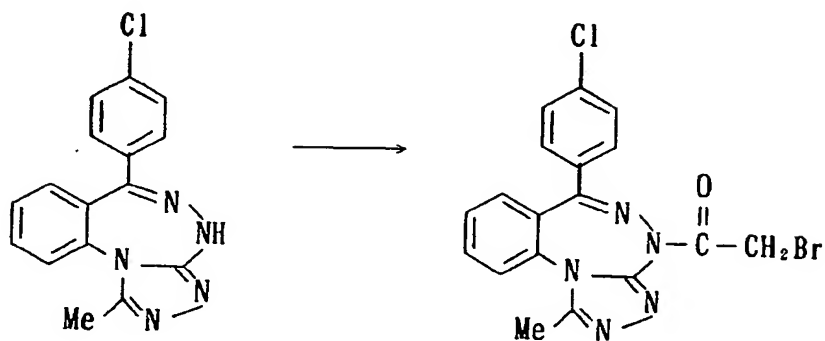
表 5 1



合成例	R ³	融点 (°C)	合成例	R ³	融点 (°C)
147		316 ~ 317	151		257 ~ 258
148		195 ~ 196	152		241 ~ 245
149		203 ~ 204	153		242
150		147 ~ 151 (分解)	154		246 ~ 247

合成例 155 (第 10 工程の 1)

4-ブロモアセチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



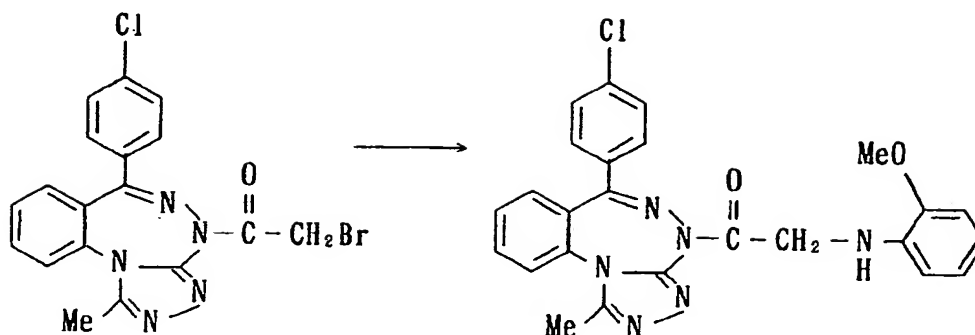
参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(100mg) を無水ジクロロメタン(1ml) に溶解し、無水ピリジン(52 μ l)を加えた後、氷冷して臭化プロモアセチル(42 μ l)を加えた。氷冷下で 30 分、室温で 1 時間半攪拌した後、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5%クエン酸水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、表記化合物(70mg)を白色結晶として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.70(3H, s), 4.23-4.42(2H, m), 7.36-7.52(5H, m), 7.62-7.65(2H, m), 7.72-7.78(1H, m)

合成例 156 (第 10 工程の 11)

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシフェニルアミノアセチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 155 で得られた 4-ブromoアセチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(8mg) をエタノールに懸濁させ 2-アニシジン(12.5 μ l)を加えて、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮して得られた残渣に水(20ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層をさらに水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(2.4mg)を油状物として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.67(3H, s), 3.82(3H, s), 4.35(2H, m), 6.37(1H, m), 6.60-6.72(3H, m), 7.29-7.43(6H, m), 7.61-7.64(3H, m)

合成例 157~160 (第10工程の11)

合成例 156 と同様にして、合成例 155 の化合物より合成例 157~160 の化合物を得た。これらを表 52 に示した。

合成例 157

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルアミノアセチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 158

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルフェニルアミノアセチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

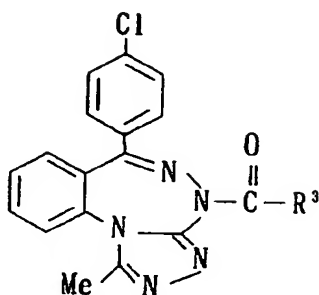
合成例 159

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-フルオロフェニルアミノアセチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

－1－メチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン
合成例 160

6－(4－クロロフェニル)－4－(2, 5－ジメトキシフェニルアミノアセチル)－1－メチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ[e]アズレン

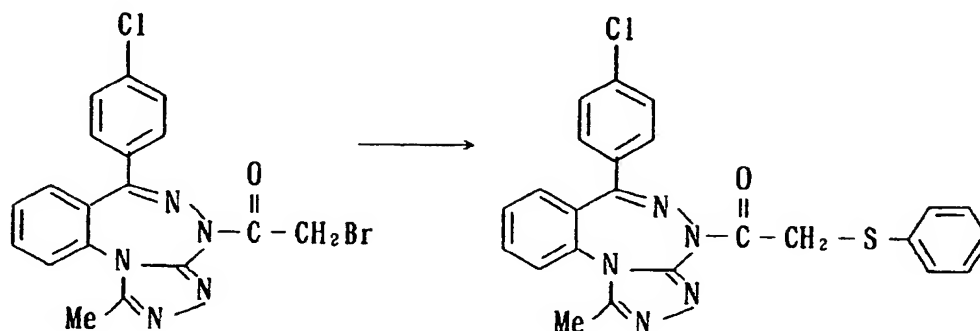
表 5 2



合成例	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
157			130 ~ 133
158		2.19(3H, s), 2.67(3H, s), 4.25-4.39(2H, m), 6.42(2H, d, J=8.2Hz), 6.71(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.44(5H, m), 7.61-7.66(3H, m).	
159		2.68(3H, s), 4.25-4.40(2H, m), 6.16-6.20(1H, m), 6.28-6.37(2H, m), 6.97-7.05(1H, m), 7.32-7.47(5H, m), 7.61-7.70(3H, m).	
160		2.67(3H, s), 3.63(3H, s), 3.77(3H, s), 4.31(2H, m), 5.98(1H, m), 6.07-6.11(1H, m), 6.60-6.62(1H, d, J=6.0Hz), 7.31-7.43(6H, m), 7.60-7.64(3H, m).	

合成例 161 (第10工程の11)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルチオアセチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



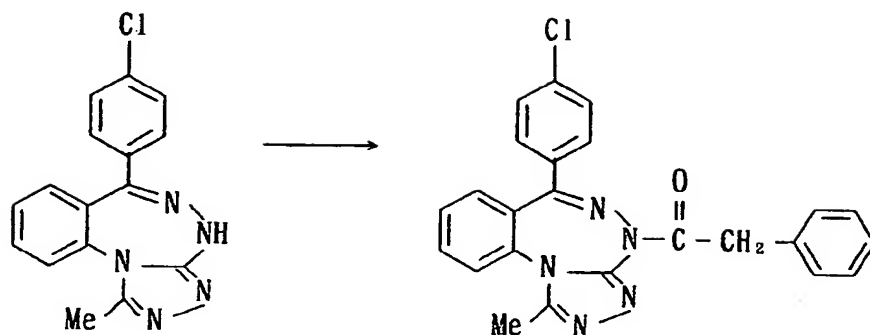
合成例 155 で得られた 4-ブロモアセチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン (8mg) を無水ジクロロメタン (0.8ml) に溶解し、チオフェノール (2 μ l) 及びトリエチルアミン (2.8 μ l) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (20ml) を加え、酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を 5% クエン酸水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物 (2.1mg) を非晶質固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.69 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 7.03-7.76 (13H, m)

合成例 162 (第10工程の1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルアセチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(20mg)を無水ジクロロメタン(0.2ml)に溶解し、ピリジン(21 μ l)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5mg)及びフェニルアセチルクロリド(25.6 μ l)を加えて氷冷下で30分、室温で16時間攪拌した。反応終了後、水(30ml)を加え、ジクロロメタン(30ml)で抽出した。有機層を5%クエン酸水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(6mg)を無色結晶として得た。

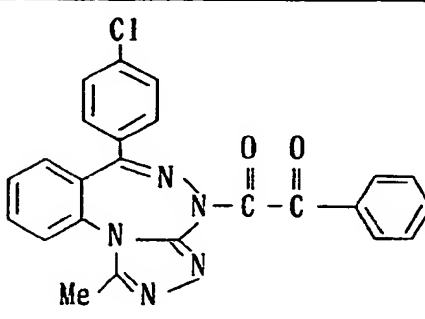
融点 89~90℃

合成例 163 (第10工程の1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルオキザリル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

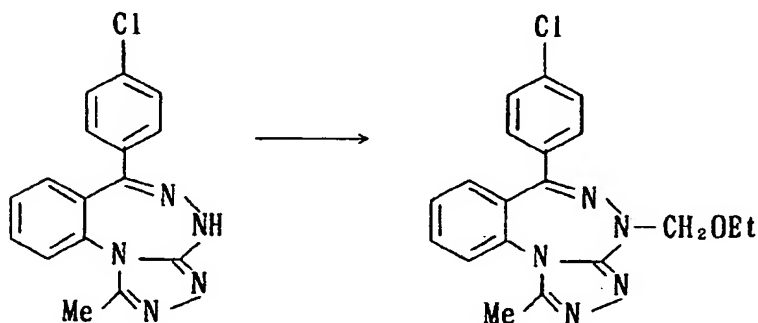
合成例 162 と同様の方法により、参考例 89 の化合物より合成例 163 の化合物を得た。これを表 53 に示した。

表 5 3

合成例	構造式	融点 (°C)
163		218 ~ 219

合成例 164 (第 10 工程の 4)

6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシメチル-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

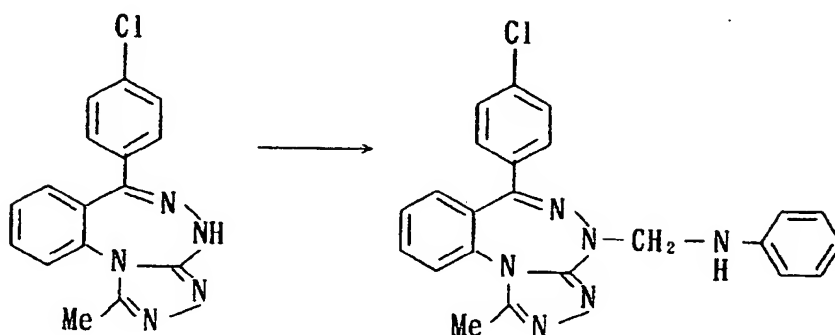


参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(84mg)をエタノール(1ml)に溶解し、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.12ml)を加えて、3日間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(70mg)を無色結晶として得た。

融点 98~100°C

合成例 165 (第 10 工程の 4)

N-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-N-フェニルアミン

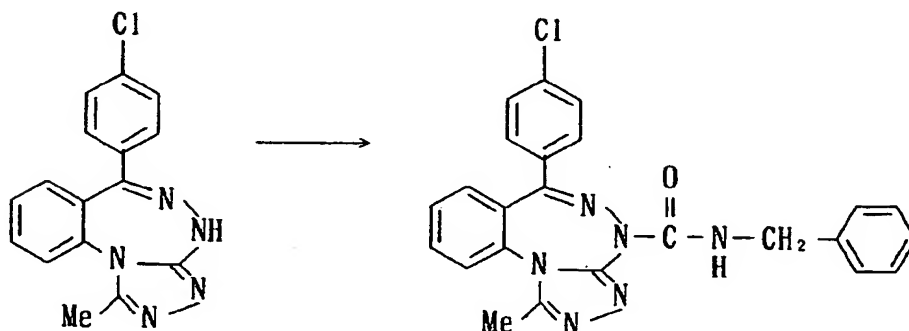


参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(20mg)をエタノール(0.1 ml)に溶解し、37%ホルムアルデヒド溶液(6 μ l)及びアニリン(7.6 μ l)を加えて、2時間加温攪拌した。反応液を冷却して析出した結晶を濾取することにより、表記化合物(13.8mg)を無色結晶として得た。

融点 223~224℃

合成例 166 (第 10 工程の 5)

4-ベンジルカルバモイル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(206mg)を無水アセトニ

トリルに懸濁させ、乳鉢で粉碎した水酸化ナトリウム(52mg)及びベンジルイソシアネート(100 μ l)を加えて、室温で2時間、50℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水(30ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(80mg)を得た。

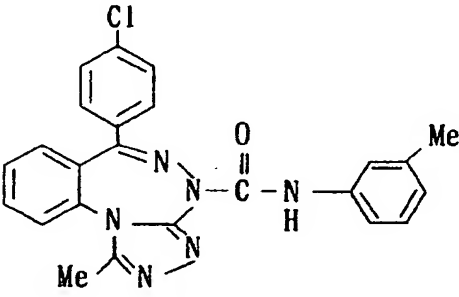
融点 146～149℃

合成例167 (第10工程の5)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-メチルフェニルカルバモイル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

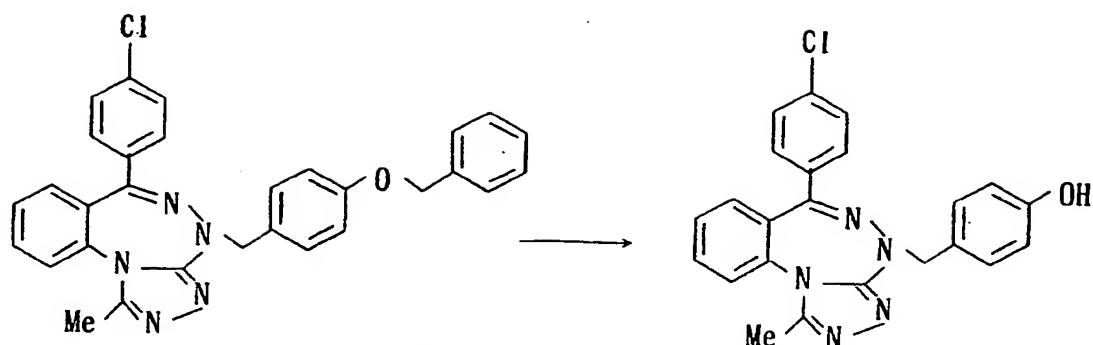
合成例166と同様にして、参考例89の化合物より合成例167の化合物を得た。これを表54に示した。

表54

合成例	構造式	融点(℃)
167		204 ~ 205

合成例168 (第10工程の15)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 58 で得られた 4 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン (80mg) をエタノール (1ml) に溶解し、パラジウム黒 (4mg) を加えて、3 気圧の水素雰囲気下で 2 日間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール 20 : 1) で精製し、酢酸エチル - ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物 (29mg) を得た。

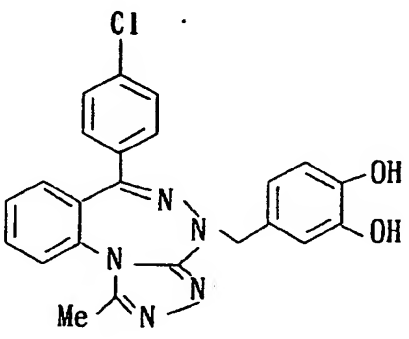
融点 254 ~ 257 °C

合成例 169 (第 10 工程の 15)

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3, 4 - ジヒドロキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

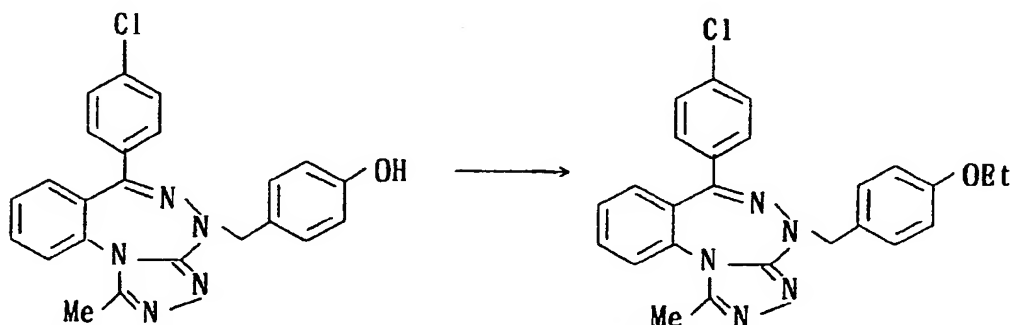
合成例 168 と同様にして、合成例 80 の化合物より合成例 169 の化合物を得た。これを表 55 に示した。

表 5 5

合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
169		2.60(3H, s), 4.56-4.60(1H, m), 4.81-4.85(1H, m), 6.59-6.66(2H, m), 6.74-6.75(1H, m), 7.18-7.20 (1H, d, J=7.4Hz), 7.42-7.51(5H, m), 7.68-7.75(2H, m).

合成例 170 (第 10 工程の 16)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-エトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 168 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(15mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、氷冷した後、ジアゾエタン溶液を加えて 0℃で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(12mg)を得た。

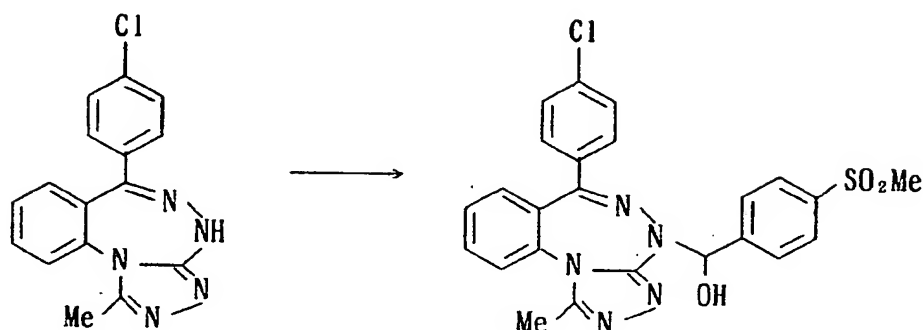
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.60(3H, s), 4.02(2H, q, J=7.2Hz), 4.88-5.03(2H, m), 6.8

3(2H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.64(10H, m)

合成例 171 (第10工程の2)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)ヒドロキシメチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

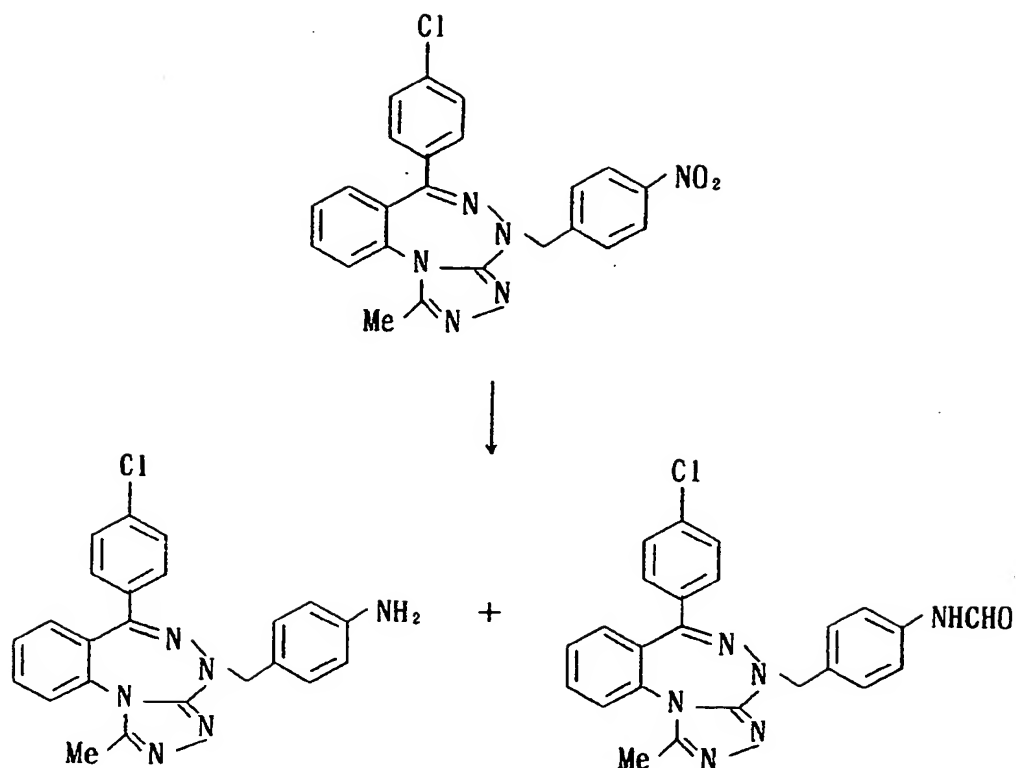


参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(93mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、粉碎した水酸化カリウム(100mg)を加えて、乾燥空気下、室温で5分間攪拌した。次いでp-メチルスルホニルベンジルクロリド(68mg)を加え、室温で5分間攪拌した。反応終了後、氷冷し、5%クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加えて有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(34mg)を得た。

融点 142~144℃

合成例 172 (第10工程の12)

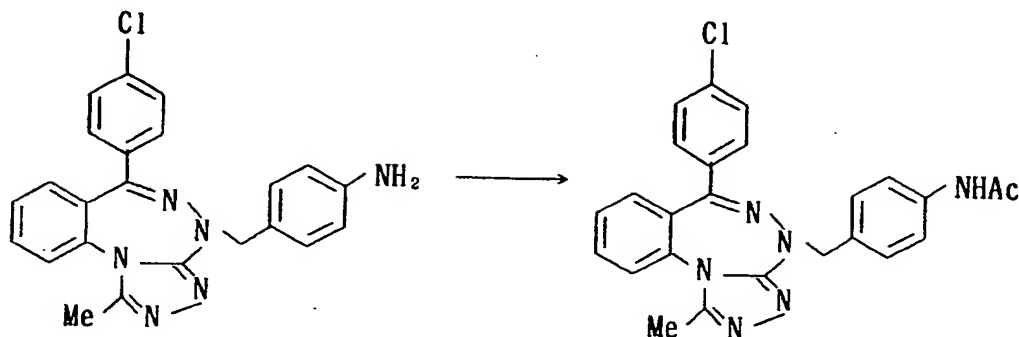
4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン及び6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルミルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 88 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(680mg) をメタノール(20ml)及びギ酸(6ml) に溶解し、パラジウム黒(68mg)を加えて、室温で1時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水を加えて有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供しジエチルエーテルより晶出することで、4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(120mg) (融点 234~237℃) 及び 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルミルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(340mg) (融点 215~216℃) を得た。

合成例 173 (第 10 工程の 13)

4-(4-アセチルアミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

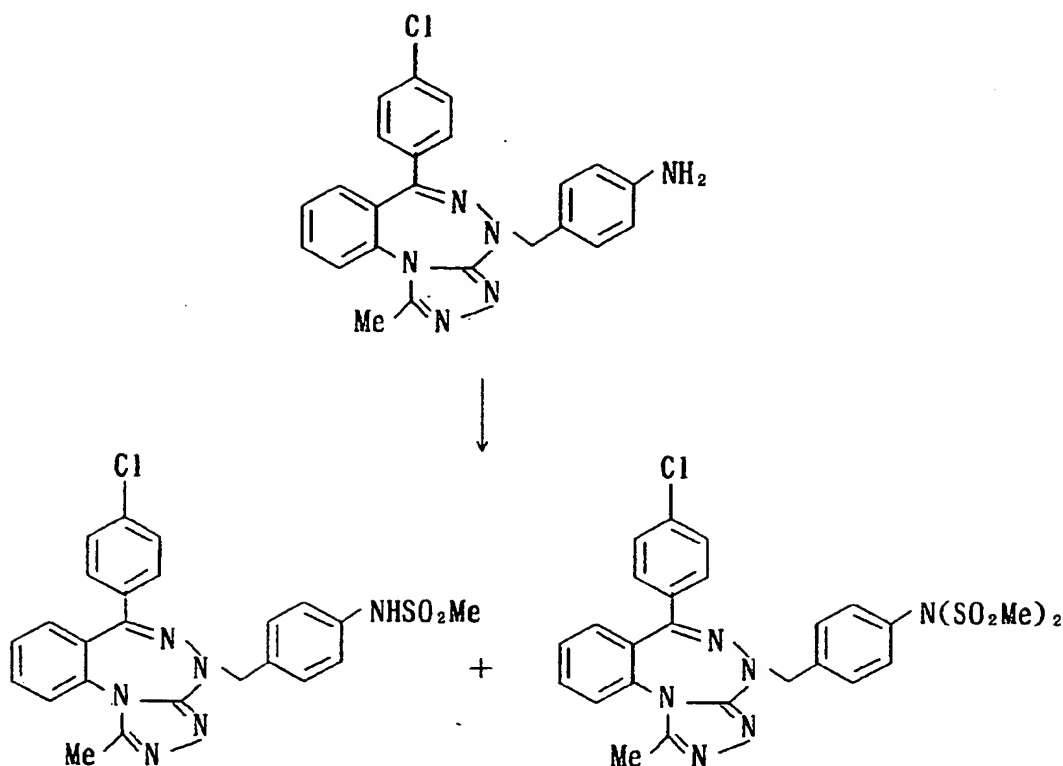


合成例 172 で得られた 4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(12.4mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解し、氷冷して塩化アセチル(2.4 μ l)を加えて、同温で10分、室温で20分間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより表記化合物(11.1mg)を得た。

融点 245~249℃

合成例 174 (第10工程の13)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン及び4-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノベンジル]-6-(4-クロロフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

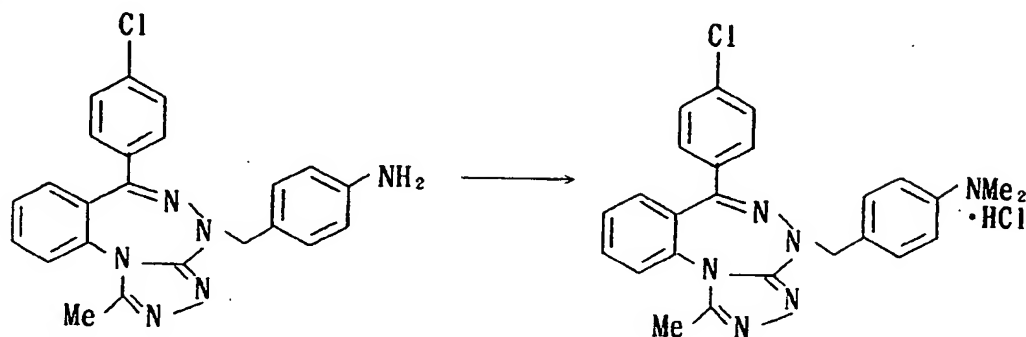


合成例 172 で得られた 4 - (4 - アミノベンジル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン (24.8mg) をジクロロメタン (2ml) に溶解し、トリエチルアミン (30 μ l) を加えた後、氷冷し、メタンスルホニルクロリド (7 μ l) を加えて氷冷下で 10 分、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、5 % クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで分離、精製した。二つの化合物をそれぞれを酢酸エチル - ジエチルエーテルにより結晶化して、6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メチルスルホニルアミノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン (8mg) (融点 273 ~ 275 $^{\circ}$ C) 及び 4 - [4 - ビス (メチルスルホニル) アミノベンジル] - 6 - (4 - クロロフェニル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン (16mg) (融点 220

～221℃)を得た。

合成例175 (第10工程の14)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン 塩酸塩

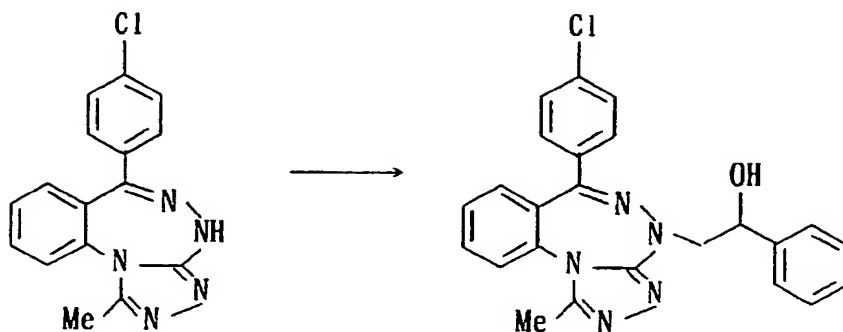


合成例172で得られた4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(124mg)をエタノール(5ml)に溶解し、25%ホルムアルデヒド水溶液(0.15ml)及びパラジウム黒(10mg)を加え、水素雰囲気下で2日間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン 3:1)で精製し、得られた固体をジエチルエーテルに溶解し、1規定塩化水素-ジエチルエーテル溶液(0.1ml)を加えることにより、結晶が生成した。これを濾取し、ジエチルエーテル洗浄することにより、表記化合物(34mg)を得た。

融点 169～175℃

合成例176 (第10工程の6)

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



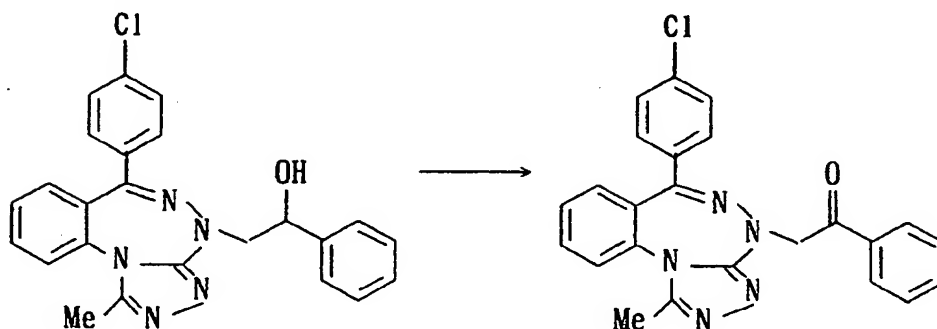
参考例 89 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(103mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷冷して水素化ナトリウム(油性60%) (15.9mg)を加えて、氷冷下で5分、室温で10分間攪拌した。次いでスチレンオキシド(46 μ l)を加え、50℃で1時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(62mg)を不定形固体として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

2.61(3H, s), 4.08(2H, m), 5.34(1H, m), 7.27-7.72(13H, m)

合成例 177 (第10工程の8)

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例 176 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタ

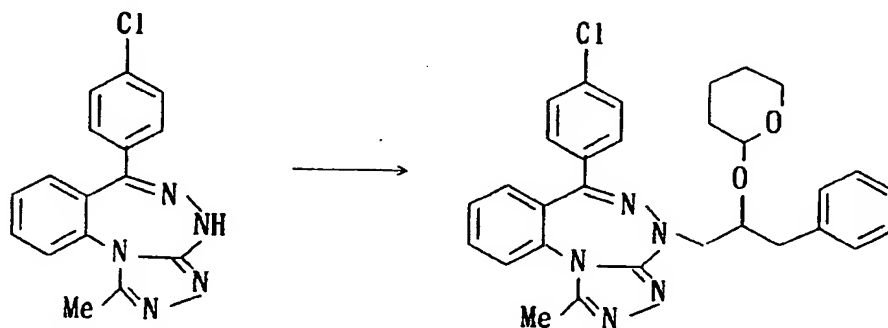
アザベンゾ[e]アズレン(31mg)を無水ジクロロメタン(0.3ml)に溶解し、ピリジニウムジクロメート(54.4mg)を加えて、室温で攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(2.0mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.63(3H, s), 5.40(2H, s), 7.28-7.67(11H, m), 8.03-8.07(2H, m)

合成例178 (第10工程の1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[3-フェニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例21と同様の方法に従い、参考例89で得られた6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(100mg)より、表記化合物(156mg)を得た。但し、3-(クロロメチル)ベンゾニトリルの代わりに2-(1-ベンジル-2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピランを用いた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

0.96-1.66(7H, m), 2.57(3H, s), 2.88-3.47(3H, m), 3.95-4.78(4H, m), 7.13-7.65(13H, m)

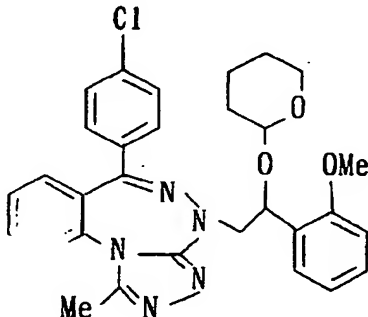
合成例179 (第10工程の1)

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-(

テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

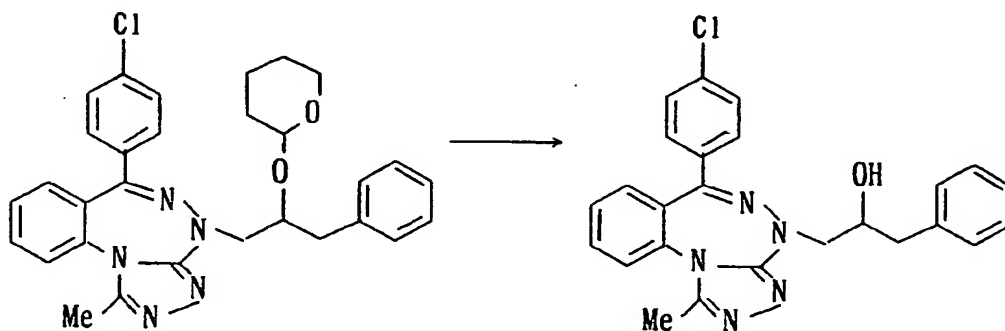
合成例178と同様にして、参考例89の化合物より合成例179の化合物を得た。これを表56に示した。

表 5 6

合成例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
179		1.10-1.71(5H, m), 2.57(3H, s), 3.20(1H, m), 3.54(1H, m), 3.74-3.83(4H, m), 4.04-4.08(2H, m), 4.52-4.59(1H, m), 5.42(1H, m), 6.80-7.59 (12H, m).

合成例180 (第10工程の7)

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例178で得られた6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[3-フェニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(146mg)をエタノー

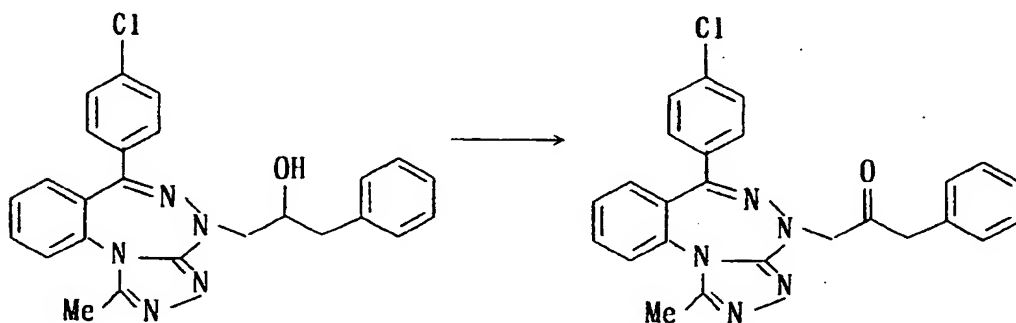
ル(0.7ml)に溶解し、ピリジニウム-p-トルエンスルホン酸(218mg)を加えて55℃で18時間攪拌した。室温まで放冷した後、水(30ml)を加え、酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(112mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.59(3H, s) 2.73-2.88(2H, m), 3.81-3.98(2H, m), 4.44-4.61(1H, m), 7.22-7.44(12H, m), 7.60-7.65(1H, t, J=7.5Hz)

合成例181(第10工程の8)

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



合成例180で得られた6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(89mg)を無水ジクロロメタン(1ml)に溶解し、ピリジニウムクロクロメート(130mg)を加えて、室温で12時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(23mg)を白色結晶として得た。

融点 81~84℃

合成例182~187(第10工程の8)

合成例176~181と同様にして、参考例89の化合物より合成例182~187の化合物を得た。これを表57に示した。

合成例 182

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 183

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 184

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 185

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

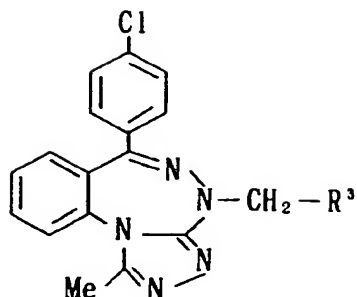
合成例 186

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

合成例 187

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

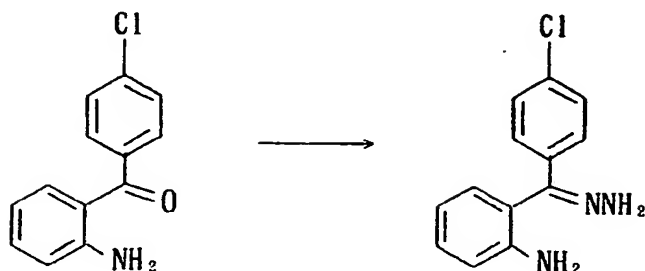
表 5 7



合成例	R ³	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
182		2.63(3H, s), 5.35(2H, s), 7.28-7.46(9H, m), 7.65(1H, t, J=7.5Hz), 7.98(2H, t, J=9.0Hz).	222 ~ 223
183		2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 5.37(2H, s), 7.29-7.46(9H, m), 7.61-7.66(1H, m), 7.95(2H, d, J=6.0Hz).	228 ~ 230
184			224 ~ 225
185		2.61(3H, s), 3.77(3H, s), 3.89(3H, s), 5.34(2H, broad s), 6.88(1H, d, J=6.0Hz), 7.04(1H, dd, J=3.0 and 9.0Hz), 7.23-7.47(8H, m), 7.59-7.65(1H, m).	不定形固体
186		2.60(3H, s), 3.74(2H, s), 3.83(3H, s), 3.85(2H, s), 6.71-6.80(3H, m), 7.25-7.41(7H, m), 7.60-7.66(1H, m).	不定形固体
187		2.60(3H, s), 3.72-3.74(8H, m), 4.78(2H, s), 6.71-6.77(3H, m), 7.24-7.64(8H, m).	不定形固体

参考例 106 (第 11 工程)

2-[(4-クロロフェニル)ヒドラゾノメチル]フェニルアミン

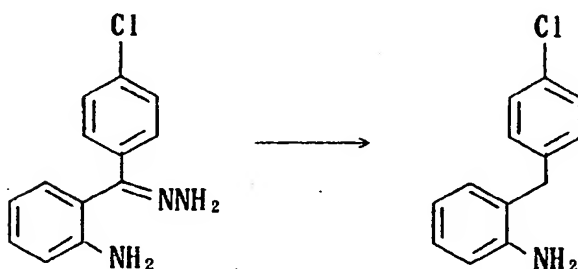


2-アミノフェニル 4-クロロフェニル ケトン(27.2g) をジエチレングリコール(170ml) に懸濁し、100%ヒドラジン水和物(23ml)を加え、7時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、水(400ml)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、得られた固体を石油エーテル-ジエチルエーテルで結晶化させることにより、表記化合物(20.25g)を得た。

融点 85～86℃

参考例 107 (第 12 工程)

2-(4-クロロベンジル)フェニルアミン



水酸化カリウム(12.15g)をジエチレングリコール(128ml)に溶解し、溶液の温度が200℃になるまで揮発性物質を蒸留した。この溶液を室温まで放冷し、参考例106で得られた2-[(4-クロロフェニル)ヒドラゾノメチル]フェニルアミン(20.25g)を加えて150℃までゆっくり加熱した。ガスの発生が止まるまで90分間同温度で加熱した後、溶液を120℃まで冷却し、氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、

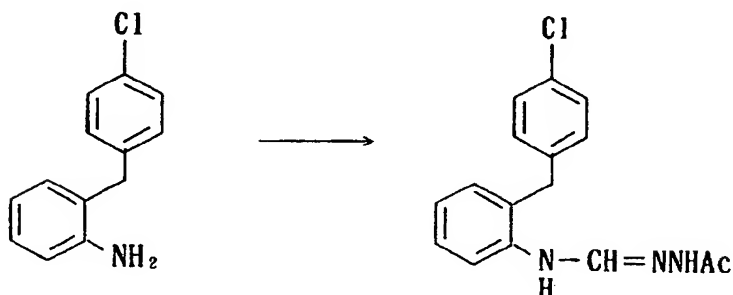
減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、表記化合物(17g)を油状物として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

3.47(2H, s), 3.86(2H, s), 6.66-7.27(8H, m)

参考例 108 (第 13 工程)

酢酸 [2-(4-クロロベンジル)フェニルアミノメチレン] ヒドラジド

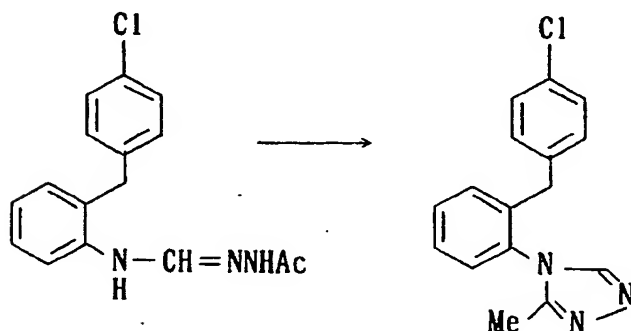


参考例 107 で得られた 2-(4-クロロベンジル)フェニルアミン(17g) 及びトリエチルオルトホルメート(27.9g)の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、無水エタノール(160ml) 及びアセトヒドラジド(11.6g)を加えて、13 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ヘキサン-エタノールで洗浄、乾燥することにより、表記化合物(25g)を無色結晶として得た。

融点 163~165℃

参考例 109 (第 14 工程)

4-[2-(4-クロロベンジル)フェニル]-3-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール



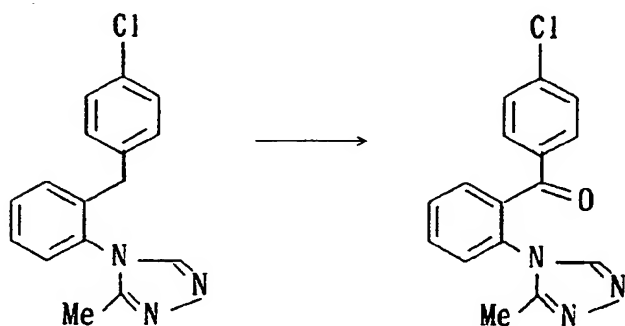
参考例 108 で得られた酢酸 [2-(4-クロロベンジル)フェニルアミノメ

チレン] ヒドラジド(11.6g) をジエチレングリコールジメチルエーテル(250ml) に溶解し、14時間加熱還流した。室温まで放冷し、減圧蒸留によって溶媒を留去して、得られた結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することによって、表記化合物(6g)を無色結晶として得た。

融点 137～139℃

参考例 110 (第15工程)

4-クロロフェニル 2-(3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)フェニル ケトン

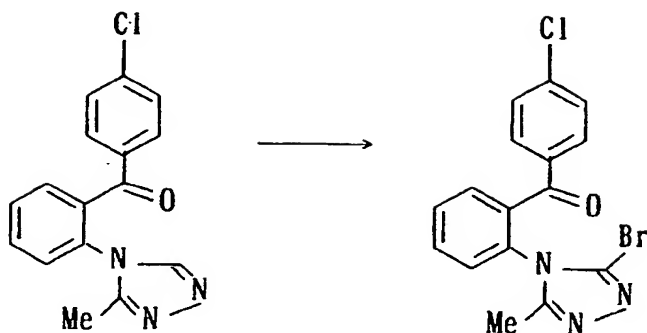


参考例 109 で得られた 4-[2-(4-クロロベンジル)フェニル]-3-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール(290mg) を氷酢酸(1ml) に溶解し、氷冷下でジョーンズ試薬(1.2ml) を滴下して、4時間加熱還流した。さらにジョーンズ試薬(0.2ml) を加えて、2時間加熱還流した。反応終了後、5%水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供することにより、表記化合物(185mg) を結晶として得た。

融点 140～141℃

参考例 111 (第16工程)

2-(3-ブロモ-5-メチル-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル)フェニル 4-クロロフェニル ケトン

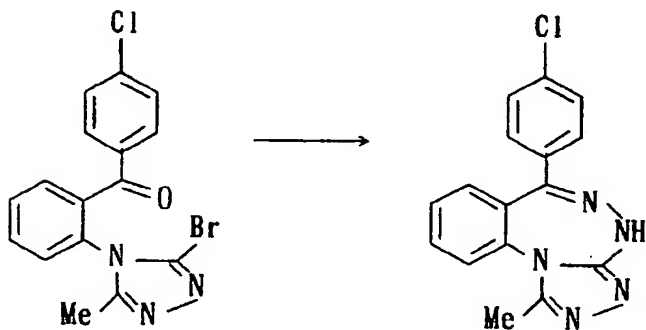


参考例 110 で得られた 4-クロロフェニル 2-(3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-4-イル) フェニル ケトン(165mg) を四塩化炭素に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド(110mg) を加えて、窒素雰囲気下で 3 時間加熱還流した。反応終了後室温まで放冷し、クロロホルムを加えて不溶の油状物を溶解した後、水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、表記化合物(65mg)を結晶として得た。

融点 177~179℃

参考例 112 (第 17 工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン



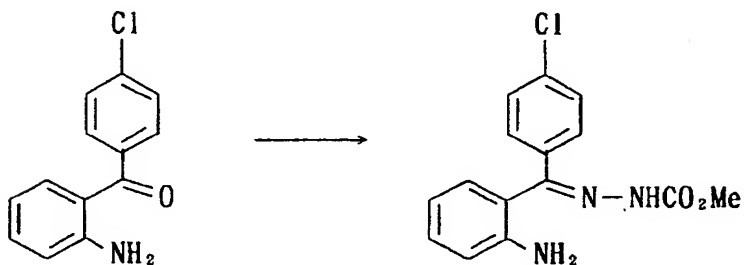
参考例 111 で得られた 2-(3-ブromo-5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-4-イル) フェニル 4-クロロフェニル ケトン(1.55g) を無水エタノール(30ml)に溶解し、硫酸ヒドラジン(1.95g) 及び酢酸ナトリウム(2.87g) を加えて、窒素雰囲気下で 160 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで放冷

し、減圧濃縮して得られた残渣に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、得られたものをジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(670mg)を針状晶として得た。

融点 231~233℃

参考例 113 (第 18 工程)

2 - [(4-クロロフェニル)カルボメトキシヒドラゾノメチル]フェニルアミン

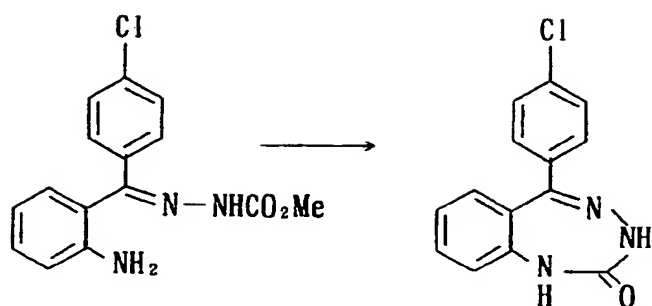


2-アミノフェニル 4-クロロフェニル ケトン(25g)をエタノール(300ml)に溶解し、カルバジン酸メチル(19.44g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(6.16g)を加えて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、生じた結晶を濾取し、エタノールで洗浄することにより、表記化合物(32g)を白色結晶として得た。

融点 217~218℃

参考例 114 (第 19 工程)

5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン-2-オン

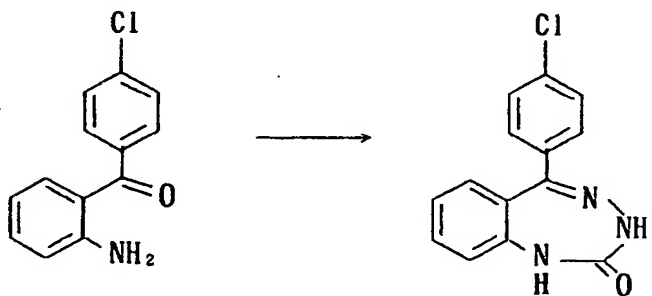


参考例113 で得られた 2-[(4-クロロフェニル)カルボメトキシヒドラゾノメチル]フェニルアミン(32g) をジメチルスルホキシド(100ml) に溶解し、180℃で1時間半加熱した。反応液を室温まで冷却し、水(11)に注ぎ、生じた結晶を濾取し、水で洗浄することによって、表記化合物(26g)を黄色結晶として得た。

融点 257～259℃

参考例115 (第18' 工程)

5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン

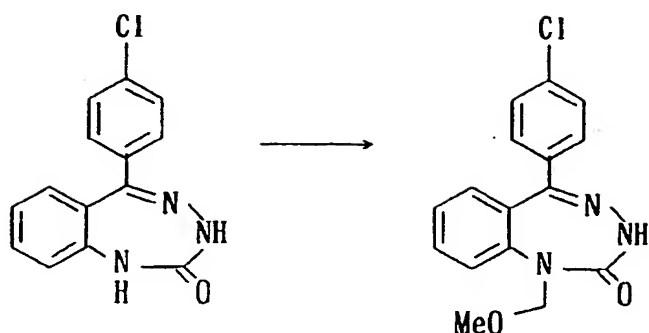


2-アミノフェニル 4-クロロフェニル ケトン(25g) をジメチルスルホキシド(100ml) に溶解し、カルバジン酸メチル(22.4g) を加えて、180℃で18時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(31)に注ぎ、生じた結晶を濾取し、水で洗浄することによって、表記化合物(24g)を黄色結晶として得た。

この化合物の融点は参考例95と一致した。

参考例116 (第20工程)

5-(4-クロロフェニル)-1-メトキシメチル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン

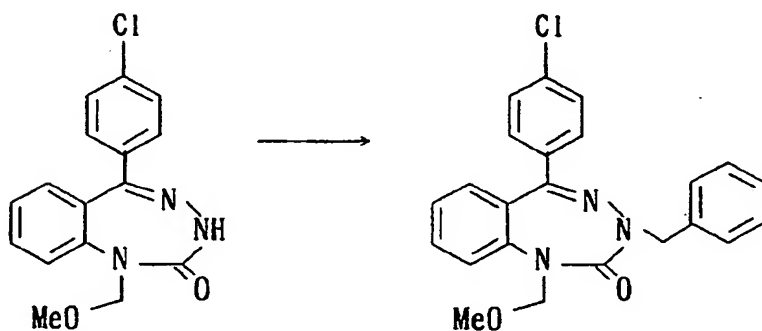


参考例 114 又は参考例 115 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン(1g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させ、水酸化カリウム(413mg)を加えて、室温で15分間攪拌した。この反応液にクロロメチルメチルエーテル(419 μ l)を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(350mg)を黄色結晶として得た。

融点 177~180℃

参考例 117 (第21工程)

3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1-メトキシメチル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン



参考例 116 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-1-メトキシメチル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン(350mg)をジメチルスルホキシド(3.5ml)に溶解し、水素化ナトリウム(油性60%) (5

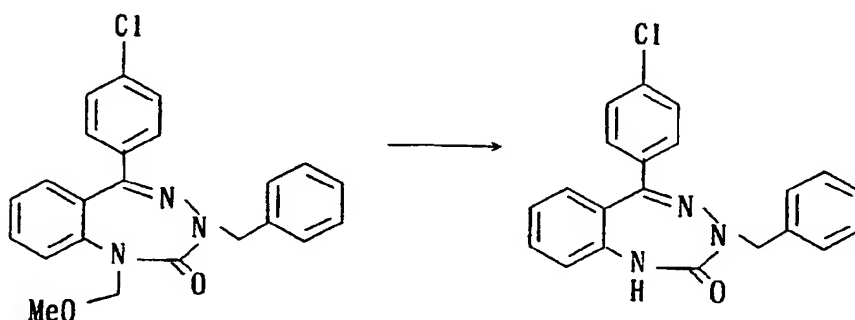
3.2mg)を加えて、室温で30分間攪拌した。臭化ベンジル(158 μ l)を加えて、さらに1時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、氷酢酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮してえられた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供すことで、表記化合物(374mg)を油状物として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

3.47(3H, s), 4.62-5.17(4H, m), 7.04-7.57(13H, m)

参考例118 (第22工程)

3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン

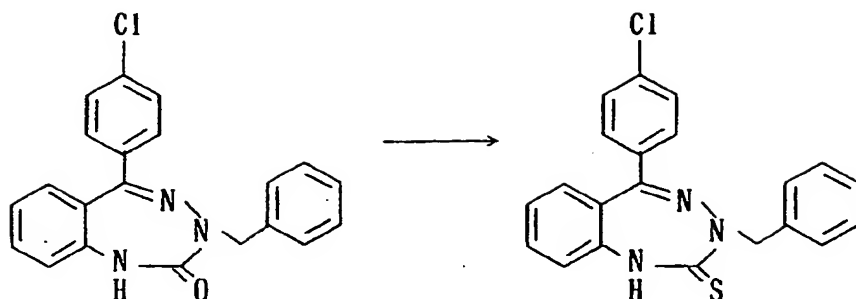


参考例117で得られた3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1-メトキシメチル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン(370mg)をエタノール(1ml)に溶解し、5規定塩酸(2ml)を加えて、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、表記化合物(260mg)を白色結晶として得た。

融点 200~202 $^{\circ}\text{C}$

参考例119 (第23工程)

3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン

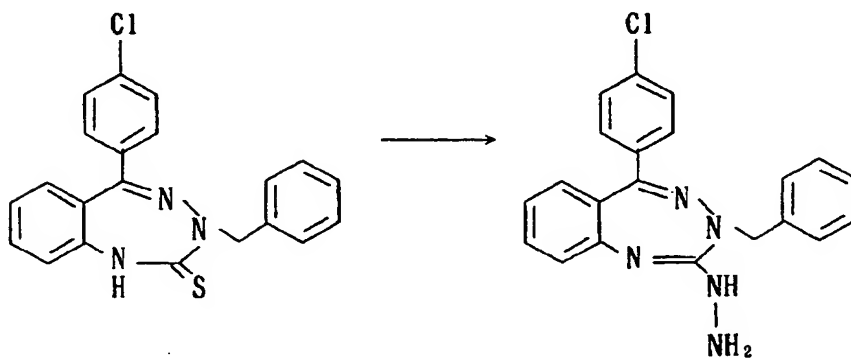


参考例 118 で得られた 3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-オン(100mg)をジエチレングリコールジメチルエーテル(2ml)に懸濁し、五硫化二リン(74mg)及び炭酸水素ナトリウム(74mg)を加えて 100℃で 22 時間加熱撹拌した。さらに五硫化二リン(64mg)を加えて、100℃で 24 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することによって、表記化合物(60mg)を黄色結晶として得た。

融点 159~160℃

参考例 120 (第 4 工程)

3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-イルヒドラジン



参考例 119 で得られた 3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-チオン(40mg)を無水テ

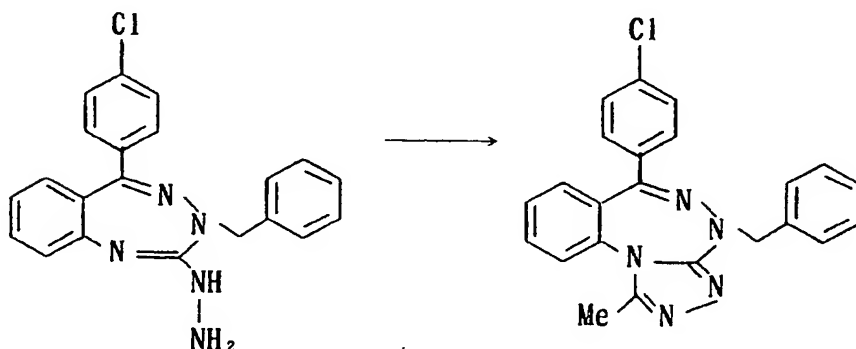
トラヒドロフラン(0.4ml)に溶解し、100 %ヒドラジン水和物(10 μ l)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液の温度を40℃に上げ、さらに4時間攪拌した後、室温まで冷却し飽和塩化ナトリウム水溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾別後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(17mg)を黄色粉末として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3)

4.79(2H, s), 6.99-7.50(16H, m)

合成例 188 (第5工程)

4-ベンジル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

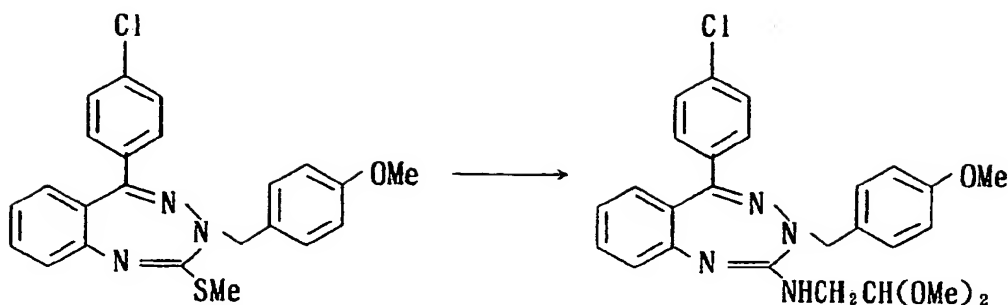


参考例 120 で得られた 3-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン-2-イルヒドラジン(14mg)をトルエン(1ml)に溶解し、オルト酢酸エチル(14 μ l)を加えて、2日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水(10ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾別後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(5mg)を白色結晶として得た。

融点 234~238℃

参考例 121 (第26工程)

5-(4-クロロフェニル)-2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン

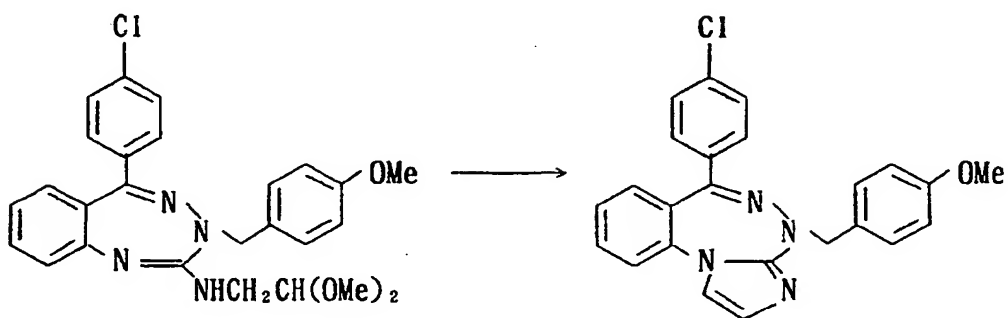


参考例 84 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1,2,4]トリアゼピン(300 mg) を 2-エトキシエタノール(1ml) に溶解し、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(85.2 μ l) 及び p-トルエンスルホン酸(14mg)を加えた。反応液を 3 時間かけて 80℃ から還流温度まで加熱し、さらに 1 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで放冷し、水(20ml)を加えて酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を n-ヘキサン：ジエチルエーテル 5：1 溶媒で結晶化することにより、表記化合物(160mg)を白色結晶として得た。

融点 114~115℃

合成例 189 (第 27 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-3,4,5,10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン



参考例 121 で得られた 5-(4-クロロフェニル)-2-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-3-(4-メトキシベンジル)-3H-ベンゾ[e][1,

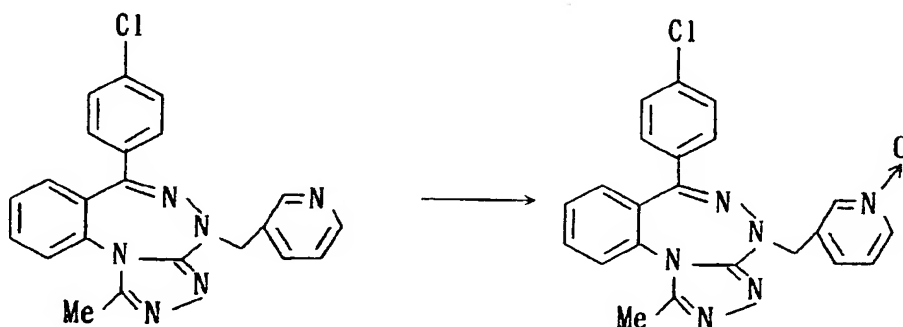
2, 4] トリアゼピン(100mg) を1規定塩酸-酢酸溶液に溶解し、7時間加熱還流した。反応液を放冷し、減圧濃縮して得られた残渣に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより、表記化合物(32mg)を不定形固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3)

3.79(3H, s), 4.92(2H, s), 6.83-6.87(2H, m), 6.97(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.06-7.41(9H, m), 7.51-7.57(1H, m)

実施例1 (第10工程の17)

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド



合成例63で得られた6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(20.06g)を無水ジクロロメタン(300ml)に溶解し、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(9.07g)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、m-クロロ過安息香酸を更に2回(1.5g及び0.8g)に分けて加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに供した。クロロホルム：メタノール＝５０：１～２０：１の溶出液で溶出された画分より得られた残渣をエタノール(50ml)に溶解し、ジエチルエーテル(50ml ×2)を２回に分けて徐々に加えて結晶化を行い、表記化合物(7.94g)を無色針状晶として得た。

融点 239～240℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.62(3H, s), 4.91(1H, m), 5.11(1H, m), 7.20-7.44(9H, m), 7.67(1H, m), 8.19(1H, d, J=6.3Hz), 8.23(1H, s)

実施例２～５（第１０工程の１７）

実施例１と同様にして、合成例１０５、１１４、１１８、１２１の化合物より実施例２、３、４、５の化合物をそれぞれ得た（実施例２、３、４の化合物は酢酸エチル／ジエチルエーテルから結晶化した）。これらを表５８に示した。

実施例２

３－〔８－クロロ－６－（２－クロロフェニル）－１－メチル－４Ｈ－２，３，４，５，１０ｂ－ペンタアザベンゾ〔e〕アズレン－４－イルメチル〕－ピリジン－１－オキシド

実施例３

４－〔４－（４－クロロフェニル）－２，３，９－トリメチル－６Ｈ－１－チア－５，６，７，８，９a－ペンタアザシクロペント〔e〕アズレン－６－イルメチル〕－ピリジン－１－オキシド

実施例４

４－〔４－（４－クロロフェニル）－２－エチル－９－メチル－６Ｈ－１－チア－５，６，７，８，９a－ペンタアザシクロペント〔e〕アズレン－６－イルメチル〕－ピリジン－１－オキシド

実施例５

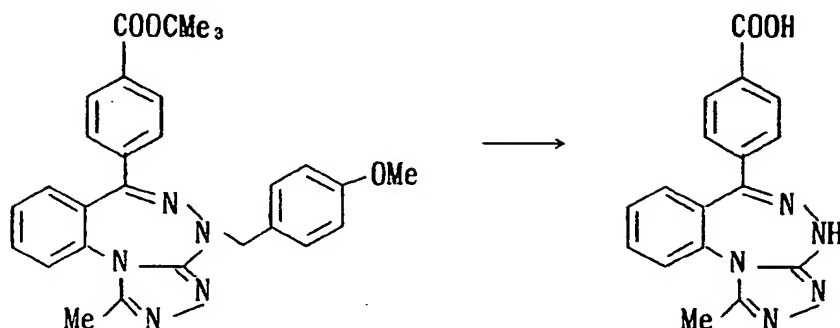
４－〔２，９－ジメチル－４－フェニル－６Ｈ－１－チア－５，６，７，８，９a－ペンタアザシクロペント〔e〕アズレン－６－イルメチル〕－ピリジン－１－オキシド

表 5 8

実施例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
2		2.57(3H, s), 5.00(2H, m), 6.97 (1H, d, J=2.7Hz), 7.22-7.44(7H, m), 7.58 (1H, dd, J=9.0 and 2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.26(1H, s).	196 ~ 197
3		1.57(3H, s), 2.40(3H, s), 2.65(3H, s), 4.93(1H, m), 5.10(1H, m), 7.23-7.43(3H, m), 7.53(1H, m), 7.96(1H, m), 8.06(1H, m), 8.33 (2H, d, J=6.9Hz).	159 ~ 162
4		1.35 (3H, t, J=7.5Hz), 2.86 (2H, q, J=7.5Hz), 5.03(2H, s), 6.48(1H, s), 7.26-7.54(4H, m), 7.96 (1H, dd, J=7.7 and 1.1Hz), 8.06 (1H, d, J=1.6Hz), 8.33 (2H, d, J=7.0Hz).	147 ~ 150
5		2.50(3H, s), 2.63(3H, s), 6.47(1H, s), 7.32-7.44(7H, m), 8.20 (2H, d, J=4.8Hz).	不定形 固体

参考例 1 2 2 (第 9 工程)

4 - (1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル) 安息香酸



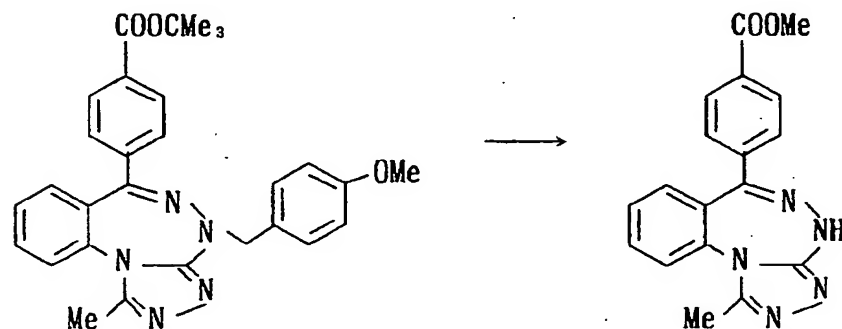
合成例 1 1 で得られた 4 - [4 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 tert - ブチルエステル (100mg) のメタンスルホン酸 (223 μ l) 溶液を室温で 3 日、70 $^{\circ}$ C で 3 時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水 (2ml) を加え、1 時間激しく攪拌した。析出物を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥することにより表記化合物 (60mg) を無色不定形固体として得た。

^1H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6)

2.56 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68-7.72 (2H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.1 (1H, s)

参考例 1 2 3 (第 9 工程)

4 - (1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル) 安息香酸 メチルエステル

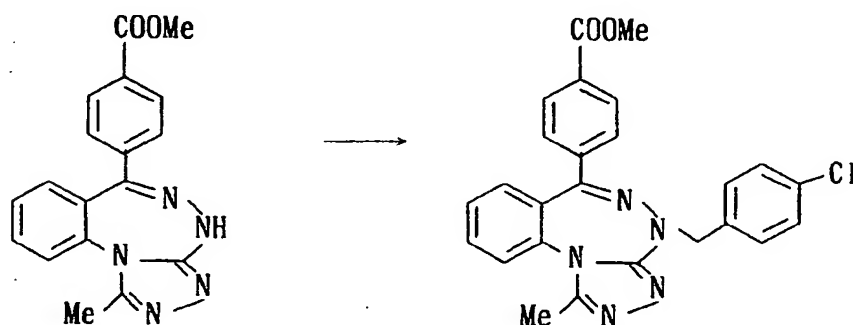


合成例 11 で得られた 4- [4- (4-メトキシベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸 tert-ブチルエステル(300mg) のメタンスルホン酸(0.6ml) 溶液を 70℃で1時間攪拌した。反応混合物にメタノール(1ml) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水(25ml)とクロロホルム(25ml)を反応混合物に加えた。分離したクロロホルム層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した。この溶液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルより結晶化した。表記化合物(134mg) を無色結晶として得た。

融点 245.5~247℃

実施例 6 (第 10 工程の 1)

4- [4- (4-クロロベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸 メチルエステル



参考例 123 で得られた 4- (1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル) 安息香酸 メチルエステルを合成例 86 と同様な方法で反応させることにより表記化合物を得た。

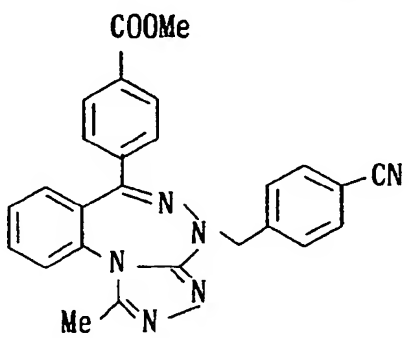
融点 186~187.5℃

実施例 7 (第 10 工程の 1)

4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸 メチルエステル

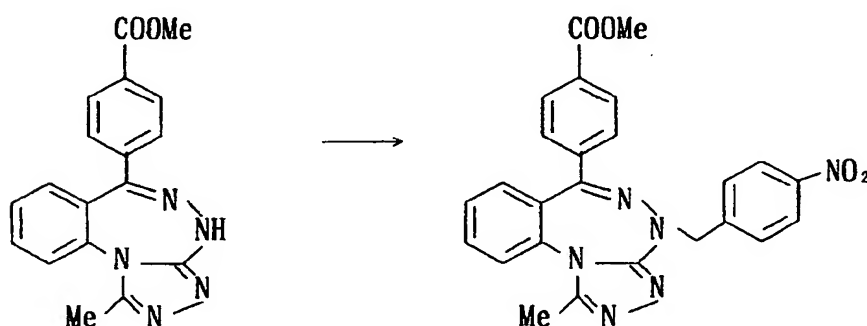
実施例 6 と同様にして参考例 123 の化合物より表記化合物を得た。これを表 59 に示した。

表 5 9

実施例	構造式	融点 (°C)
7		239.5~241

実施例 8 (第 10 工程の 1)

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル



参考例 1 2 3 で得られた 4 - (1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル) 安息香酸 メチルエステル (1.20g) を N, N - ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、氷冷した。これにリチウムビス (トリメチルシリル) アミド 1 M テトラヒドロフラン溶液 (3.78ml) を加え、アルゴン雰囲気下、0 °C で 40 分間攪拌した。次いで、臭化 p - ニトロベンジル (855mg) を加え、アルゴン雰囲気下、0 °C で 2.5 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルと 5 % 硫酸水素カリウム水溶液間に分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄、乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル / ジエチルエーテルより再結晶して表記化合物 (1.22g) を淡黄色結晶として得た。

融点 205 ~ 206 °C

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

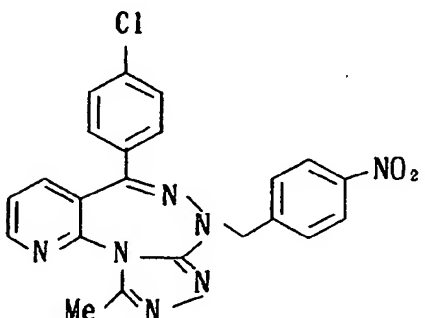
2.64(3H, s), 4.98-5.18(1H, m), 5.18-5.34(1H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.35-7.50(4H, m), 7.56(2H, d, J=8.7Hz), 7.65-7.75(1H, m), 8.00(2H, d, J=8.5Hz), 8.18(2H, d, J=8.8Hz)

合成例 190 (第 10 工程の 1)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10, 10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン

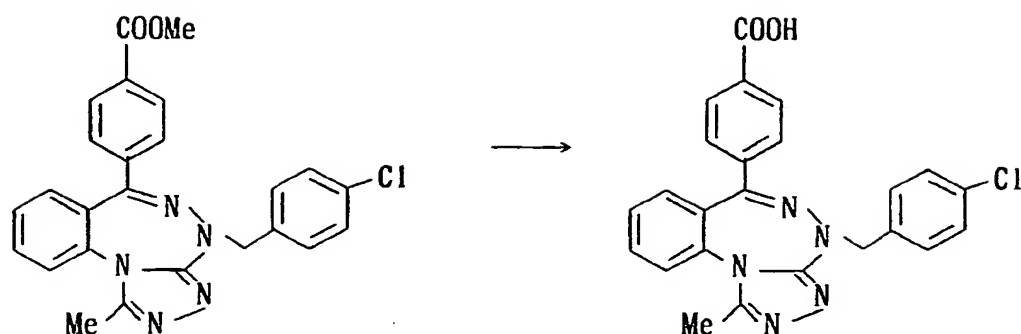
実施例 8 と同様にして参考例 97 の化合物より表記化合物を得た。これを表 60 に示した。

表 60

合成例	構造式	融点 (°C)
190		224 ~ 226

実施例 9 (第 10 工程の 18)

[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル] 安息香酸



Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc. (1991)) に記載の方法と同様にして、実施例 6 で得られた 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル (2.24g) のメタノール (45ml) 懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.8ml) を加えた。この混合物を 50℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテル、水を加え、水層を分離した。得られた水層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (50ml) で酸性とし (pH = 2)、析出物をクロロホルムで 2 回抽出した。このクロロホルム層を半飽和食塩水で 3 回洗浄後、乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をクロロホルム - ジエチルエーテルより結晶化した。表記化合物 (2.09g) を無色結晶として得た。

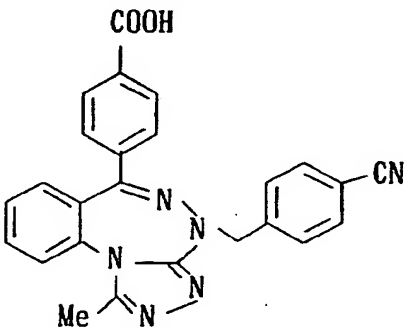
融点 247 ~ 248℃

実施例 10 (第 10 工程の 18)

[4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸

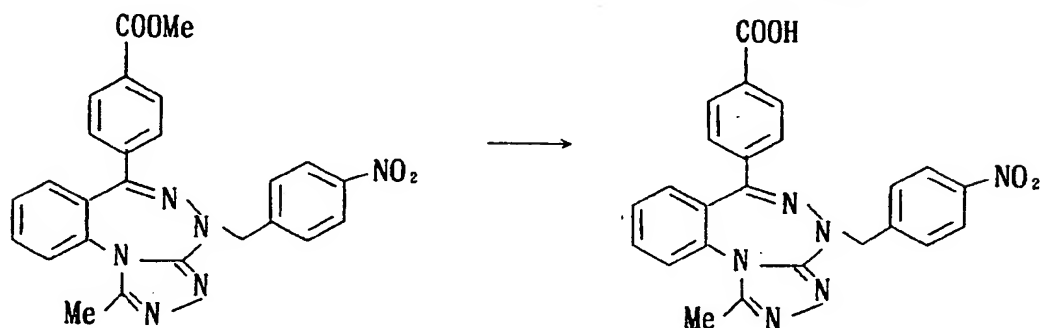
実施例 9 と同様にして実施例 7 で得られた化合物より表記化合物を得た。これを表 61 に示した。

表 6 1

実施例	構造式	融点 (°C)
10		190 ~ 192

実施例 11 (第 10 工程の 18)

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4H - 2, 3, 4, 5, 10b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸



Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc. (1991)) に記載の方法と同様にして、実施例 8 で得られた 4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4H - 2, 3, 4, 5, 10b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] 安息香酸 メチルエステル(97.1mg)を 1, 4 - ジオキサン(0.5ml) に溶解し、これに濃塩酸(0.8ml) を加え、100℃で 7 時間加温した。反応溶媒を減圧留去し、残渣に 1N 水酸化ナトリウムを加えて塩基性水溶液とした後、酢酸エチルで洗浄した。塩基性溶液を 1N 塩酸で酸性にし、不溶性の固体生成物を生成させた。この物質をメタノール/酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶して表記化合物(79.4mg)を淡黄色結晶として得た。

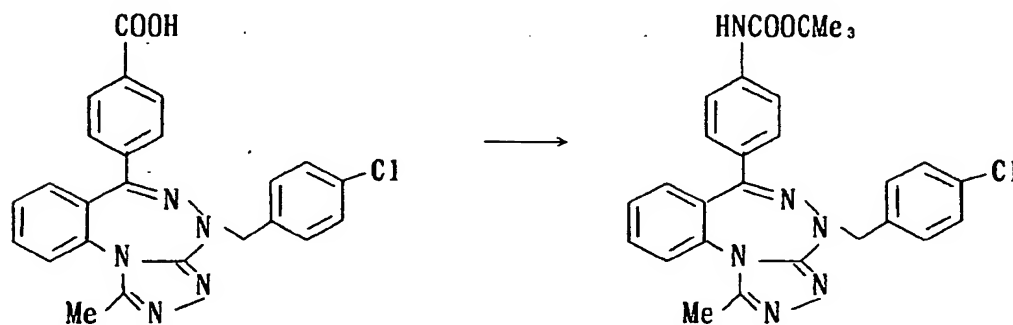
融点 290℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.54(3H, s), 4.97(1H, d, J=15.6Hz), 5.17(1H, d, J=15.6Hz), 7.19(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.60(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.4Hz), 7.70-7.80(2H, m), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.19(2H, d, J=8.7Hz), 13.10(1H, s)

実施例12 (第10工程の19)

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル



T. Shioiri等の方法[Journal of American Chemical Society, 94, 6203 (1972)]と同様にして、実施例9で得られた[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸(350mg)、ジフェニルリン酸アジド(diphenylphosphoryl azide; DPPA)(0.18ml)、トリエチルアミン(0.12ml)のtert-ブチルアルコール(7ml)溶液を18時間、加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に5%硫酸水素カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和重曹水、水で洗浄後、乾燥した。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 50:1)で精製した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮すると表記化合物(395mg)が淡黄色不定形固体として得られた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.52(9H, s), 2.61(3H, s), 4.86-5.09(2H, m), 6.63(1H, s), 7.24-7.38(11H, m), 7.59-7.62(1H, m)

実施例 13、14 (第10工程の19)

実施例 12 と同様にして実施例 10 の化合物より実施例 13 の化合物を、実施例 11 の化合物より実施例 14 の化合物を得た。これらを表 62 に示した。

実施例 13

4 - [4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2 , 3 , 4 , 5 , 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 tert - ブチルエステル

実施例 14

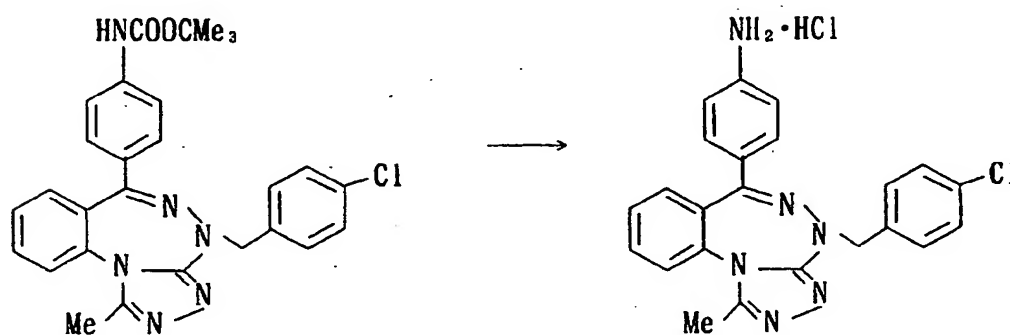
4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2 , 3 , 4 , 5 , 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 tert - ブチルエステル

表 6 2

実施例	構造式	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)	融点 (°C)
13		1.52(9H, s), 2.62(3H, s), 4.95-5.19(2H, m), 6.59(1H, s), 7.27-7.40(7H, m), 7.48 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62-7.67(1H, m)	不定形固体
14		1.51(9H, s), 2.63(3H, s), 5.03 (1H, d, J=14.0Hz), 5.15 (1H, d, J=14.0Hz), 6.61(1H, s), 7.20-7.42(7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.69(1H, m), 8.16 (2H, d, J=8.7Hz)	

合成例 191 (第 10 工程の 20)

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルアミン 塩酸塩



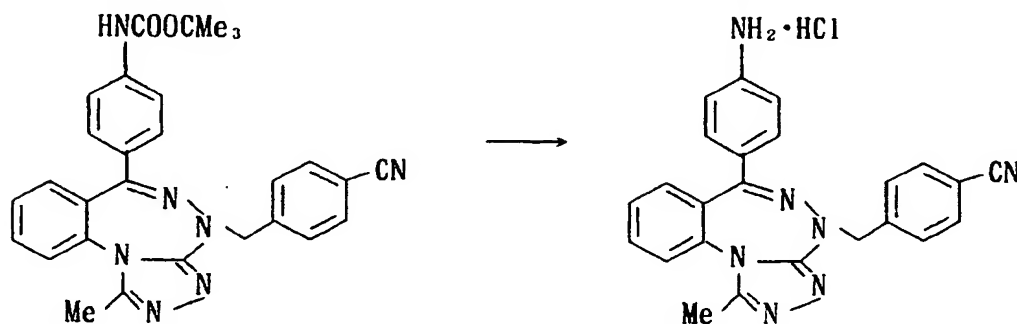
Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons Inc. (1991))

に記載の方法と同様にして、実施例 12 で得られた 4- [4- (4-クロロベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(100mg) を 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液(1.5ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールより結晶化した。表記化合物(62mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 183 ~ 185 °C

合成例 192 (第 10 工程の 20)

4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルアミン 塩酸塩



実施例 13 で得られた 4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(73mg)を 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロパノール / エタノール混合溶媒から結晶化した。表記化合物(55mg)を淡黄色結晶として得た。

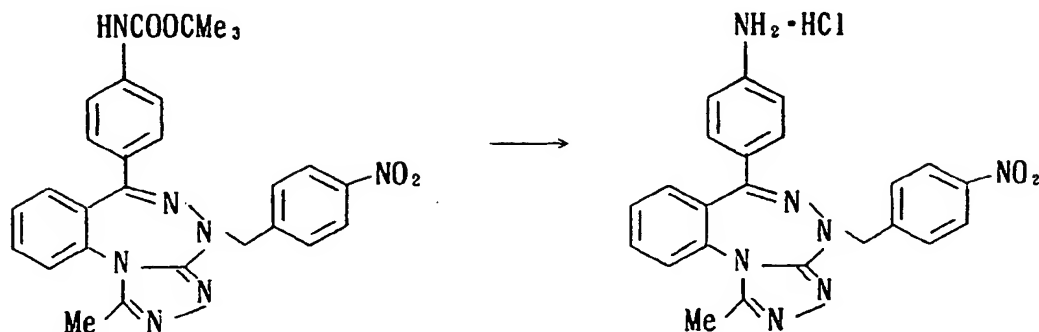
融点 180 ~ 190 °C (分解)

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.61(3H, s), 4.86-5.10(2H, m), 7.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.33(3H, m), 7.50-7.55(3H, m), 7.74-7.81(4H, m)

合成例 193 (第 10 工程の 20)

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルアミン 塩酸塩



実施例 14 で得られた 4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 tert - ブチルエステル (88.5mg) を 4 N 塩酸 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (3.0ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール / ジエチルエーテルより再結晶して表記化合物 (69.6mg) を黄色結晶として得た。

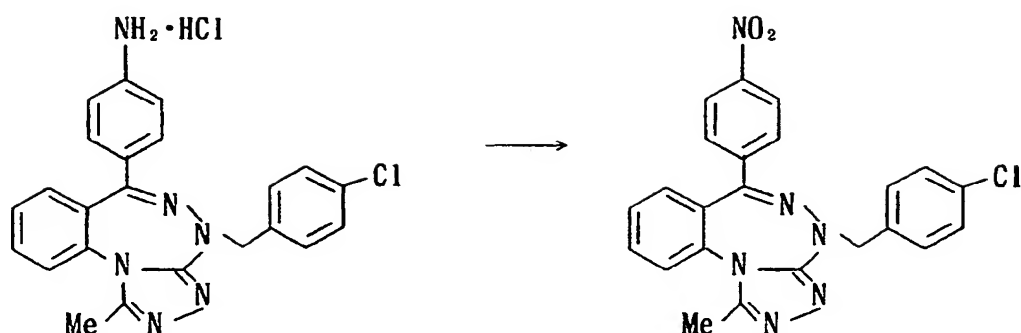
融点 236 ~ 237 °C

¹H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.58 (3H, s), 4.91 (1H, d, J=15.0Hz), 5.10 (1H, d, J=15.0Hz), 5.80 (2H, m), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.34 (3H, m), 7.44-7.56 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 8.18 (2H, d, J=8.4Hz)

合成例 194 (第 10 工程の 21)

4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン

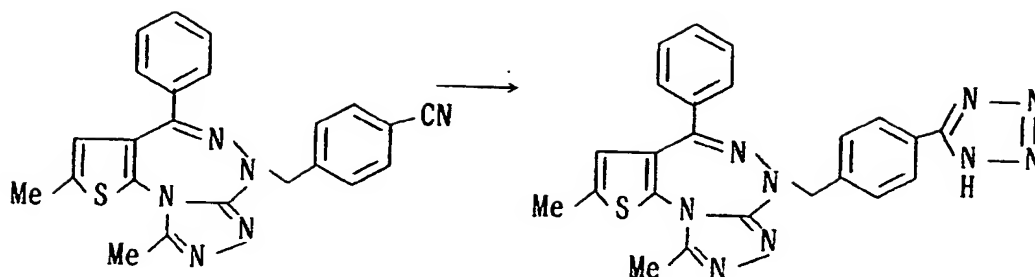


合成例 191 で得られた 4-〔4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニルアミン 塩酸塩(135mg) を飽和重曹水とクロロホルム間で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣(100mg) を酢酸(2ml) に溶解した。Oxidations in Organic Chemistry (American Chemical Society (1990)) に記載の方法と同様にして、この溶液に過ホウ酸ナトリウム四水和物(sodium peroxoborate tetrahydrate)(185mg) を加え、50℃で7時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水(20ml)、クロロホルム(20ml)を加えた。分離した有機層を飽和重曹水、水で洗浄後、乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 98:2)で精製し、純粋な画分を集め、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより結晶化し、表記化合物(68mg)を淡黄色固体として得た。

融点 240~242℃

実施例 15 (第 10 工程の 22)

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-〔4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ〔2, 3-e〕アズレン



Journal of Medicinal Chemistry, 27, 1565 (1984) に記載の方法と同様にして、合成例 1 2 2 で得られた 6 - (4 - シアノベンジル) - 2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン (243mg)、アジ化ナトリウム (116mg)、塩化アンモニウム (97mg) の混合物を N, N - ジメチルホルムアミド (2.4ml) に溶解し、150℃で3時間加温した。反応溶媒を減圧留去し、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した。この有機層を食塩水で洗浄、乾燥し、酢酸エチルを加えると、表記化合物 (242mg) を黄色結晶として得た。

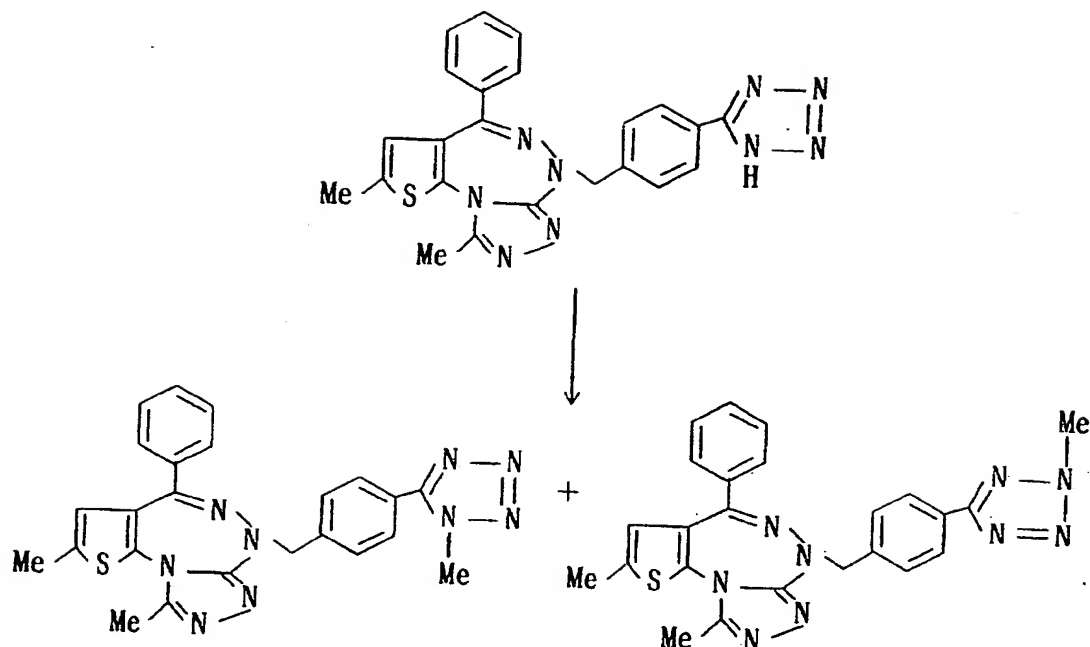
融点 264 ~ 265℃ (分解)

¹H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆)

2.47(3H, s), 2.55(3H, s), 4.99(2H, s), 6.57(1H, m), 7.35-7.48(5H, m), 7.65(2H, d, J=8.3Hz), 8.02(2H, d, J=8.3Hz)

実施例 1 6、1 7 (第 1 0 工程の 2 3)

2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 - [4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル] - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン (実施例 1 6) 及び 2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 - [4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル] - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン (実施例 1 7)



実施例 15 で得られた 2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン(183mg) をテトラヒドロフラン(5ml) とメタノール(1ml) の混合溶媒に溶解し氷冷した。これにジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を反応溶液が黄色になるまで加えた。反応溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒クロロホルム: アセトン 10:1) で精製した。先に溶離する画分を集めて濃縮乾固し、得られた残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化させ 2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン(123mg) を淡黄色結晶として得た。

融点 199.5 ~ 200.5℃

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃)

2.49(3H, s), 2.63(3H, s), 4.39(3H, s), 5.10(2H, s), 6.44(1H, s), 7.26-7.42(5H, m), 7.58(2H, m), 8.10(2H, m)

後で溶離する画分を集めて濃縮乾固し、得られた残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルの混合溶媒から結晶化すると2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(17mg)を黄色結晶として得た。

融点 180~182℃

合成例195~210

国際公開番号WO 93/07129に記載の方法と同様にして合成例195~210の化合物を得た。これらを表63、64に示した。

合成例195

2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド

合成例196

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-[3'-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2', 4'-ジオキソイミダゾリジン]

合成例197

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-(3'-フェニル-2', 4'-ジオキソイミダゾリジン)

合成例198

1-(3-メチルフェニル)-3-[1-メチル-6-(チオフェン-2-イル)-4H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ベンゾジアゼピン-4-イル]ウレア

合成例 199

1-[6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-3-(2, 5-ジメトキシフェニル) ウレア

合成例 200

[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル

合成例 201

1-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]メチル-3-(3-メチルフェニル) ウレア

合成例 202

1-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-3-(3-ピリジル) ウレア

合成例 203

1-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-3-シクロヘキシルウレア

合成例 204

1-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-3-(2, 5-ジメトキシフェニル) ウレア

合成例 205

N-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a][1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]インドール-2

ーカルボキサミド

合成例 206

6- (4-クロロフェニル) -4- (インドール-3-イルメチル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン

合成例 207

2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -N-ピリジン-2-イル-アセトアミド

合成例 208

2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -N-ピリジン-3-イル-アセトアミド

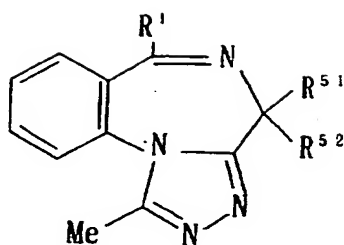
合成例 209

2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -N-ピリジン-4-イル-アセトアミド

合成例 210

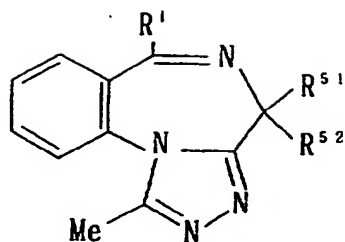
2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -N- (2, 5-ジメトキシフェニル) -アセトアミド

表 6 3



合成例	R ¹	R ⁵¹	R ⁵²	融点 (°C)
195		$-\text{CH}_2\text{CONH}$	H	156~160 (分解)
196				257~259
197				249~251
198		$-\text{NHCONH}$	H	263~265
199		$-\text{NHCONH}$	$-\text{COOEt}$	163~166 (分解)
200		$-\text{NHCO}_2\text{CH}_2$	H	212~215
201		$-\text{CH}_2\text{NHCONH}$	H	271~273

表 6 4



合成例	R ¹	R ^{5 1}	R ^{5 2}	融点 (°C)
202			H	272~274
203			H	257~259
204			H	248~249
205			H	287~290
206			H	275~279
207			H	160~163 (分解)
208			H	177~180 (分解)
209			H	268~273 (分解)
210			H	134~137

次に本発明化合物を薬剤として用いる場合の製剤例を示す。

製剤例 1 (錠剤の合成例)

(1)合成例 1 の化合物	1 0 g
(2)乳糖	5 0 g
(3)トウモロコシデンプン	1 5 g
(4)カルボキシメチルセルロースナトリウム	4 4 g
(5)ステアリン酸マグネシウム	1 g

(1), (2), (3) の全量及び(4) の 3 0 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行った。この製粒末に 1 4 g の(4) 及び 1 g の(5) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1 錠あたり 1 0 m g を含有する錠剤 1 0 0 0 個を製造した。

製剤例 2 (注射剤の合成例)

マンニトール 5 g を注射用水 1 0 0 m l に溶かした水溶液に合成例 1 の化合物 1 0 0 m g を溶解し、0. 2 2 μ m のフィルターで濾過滅菌後、滅菌済のアンプルに 1 m l ずつ充填することにより、1 アンプルあたり 1 m g を含有する注射剤を得た。

(試験例)

次に、本発明に係わる前記一般式 [I] で示される化合物のサイトカイン産生抑制作用について行った試験結果を示す。

試験例 1

ヒト末梢血単核球 (P B M C ; peripheral blood mononuclear cell) からのサイトカイン産生抑制活性

1) ヒト P B M C の分離と培養

ヒト血液から mono-poly resolving medium を用い P B M C 画分を分離した。この細胞 (P B M C) を 5 % F C S (ウシ胎仔血清) / R P M I 1 6 4 0 培地で培養した。この後、試験化合物を最終濃度 (0. 0 0 1 ~ 1 0 μ M) 加え、L P S (リポポリサッカライド, lipopolysaccharide) を最終濃度 1 0 μ g / m l になるように加えた。2 4 時間インキュベートした上清を分取し、- 8 0 $^{\circ}$ C にて冷凍

保存した。

2) サイトカインの測定

実験当日、上清を解凍し、サイトカインの産生量をELISA法で測定した。IL-6は[(h)IL-6] human, ELISA system (Amersham)を、TNF- α は[(h)TNF- α] human, ELISA system (Amersham)を、GM-CSFはhuman GM-CSF immunoassay (R&D systems)を、IL-8はhuman IL-8 immunoassay (R&D systems)を用いて測定した。方法はそれぞれのキットの測定方法に従った。結果はIC₅₀で示した。

表65～表68に示したとおり、本発明の化合物はIL-6、TNF- α 、GM-CSF及びIL-8の産生を抑制した。

表 6 5

化合物番号 (合成例)	IL-6 IC ₅₀ (μM)	TNF-α IC ₅₀ (μM)
1	1.3	0.1
4		0.03
5	1.5	1.9
7	0.23	0.5
13	0.02	<0.01
14	0.02	<0.01
16	0.6	0.08
17		0.12
18	0.008	<0.01
20	0.8	0.06
39	<0.01	<0.01
54	0.01	0.02
86	0.08	0.01
92	0.15	0.007
95	0.34	0.03
97	0.22	0.007
102	1.15	0.05
103	0.11	0.001
108	<0.01	<0.01
109	<0.01	0.07
111	0.4	0.07

表 6 6

化合物番号 (合成例)	IL-6 IC ₅₀ (μM)	TNF-α IC ₅₀ (μM)
114	0.01	<0.01
115	0.06	0.01
119	<0.01	<0.01
121	0.04	<0.01
122	<0.01	<0.01
125	0.02	<0.01
127	0.08	<0.01
129	0.06	0.014
195	3.4	0.6
196	2.5	0.09
197	>10	0.3
198	>10	0.08
199	1.6	0.01
200	1.0	<0.01
201	>10	0.3
202	>10	0.09
203	5.7	0.2
204	>10	0.4
205	3.9	0.01
206	6.7	0.3

表 6 7

化合物番号	I L - 6 I C ₅₀ (μM)	T N F - α I C ₅₀ (μM)
実施例 1	0.62	0.13
実施例 3	0.2	0.05
実施例 4	2	<0.01
実施例 5	0.3	0.3
合成例191	0.001	0.001
合成例192	0.03	0.02
合成例193	<0.001	0.001
実施例16	0.3	0.06

表 6 8

化合物番号 (合成例)	I L - 8 I C ₅₀ (μM)	G M - C S F I C ₅₀ (μM)
19	0.26	0.05

試験例 2

L P S 刺激による *in vivo* I L - 6 産生抑制活性

24 時間絶食した 6 週齢、雄性 I C R マウスに 0.3 mg/kg の用量で L P S を静脈内投与した。同時に 0.5% C M C - N a (カルボキシメチルセルロースナトリウム) に懸濁した試験化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与した。

2 時間後に眼底より採血を行い、遠心分離後、血漿画分を希釈し、E L I S A (Endogen EM-IL6) で血中 I L - 6 量を定量した。0.5% C M C - N a 投与群の血中 I L - 6 量に対して、試験化合物投与群の抑制率を阻害%で表した。結果を表 6 9 に示した。

表 6 9 に示したとおり、本発明の化合物は *in vivo* において I L - 6 の産生を抑制した。

表 6 9

化合物番号	血漿 I L - 6 産生阻害率 (%) (10 mg / kg, p. o.)
合成例54	56
合成例86	89
合成例95	78
合成例97	98
合成例102	78
合成例103	75
合成例108	70
合成例109	51
合成例111	62
合成例115	75
合成例118	75
合成例121	91
合成例122	71
合成例125	84
合成例127	83
実施例 1	73
合成例191	62
合成例192	67
合成例193	67
実施例16	84

試験例 3

L P S 刺激による in vivo T N F - α 産生抑制活性

24 時間絶食の 6 週齢、雄性 I C R マウスに 0.5 % C M C - N a (カルボキシメチルセルロースナトリウム) に懸濁した試験化合物を 30 mg / kg の用量で経口投与した。経口投与の 30 分後に 0.3 mg / kg の用量で L P S を静脈内投与した。L S P 投与の 1 時間後に心臓より採血した。血漿中の T N F - α は

E L I S A (Genzyme)で測定した。試験化合物投与群のT N F - α 産生抑制率を以下のように計算した。

$$\text{阻害率} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物投与群}}{0.5\% \text{ CMC} - \text{Na 投与群}} \right) \times 100$$

結果を表 7 0 に示した。表 7 0 に示したとおり、本発明の化合物はin vivo においてT N F - α の産生を抑制した。

表 7 0

化合物番号 (合成例)	血漿T N F - α 産生阻害率 (%) (30 mg / kg, p. o.)
19	51

試験例 4

I L - 2 及び I F N γ 産生に対する抑制活性

9 週齢 B a l b / c 系マウス (日本チャールス・リバー) から得た脾細胞を 10 % F C S を添加した R P M I - 1 6 4 0 培地に 4×10^6 個 / m l で懸濁した。懸濁した細胞を 9 6 ウェルプレート中で $5 \mu\text{g} / \text{m l}$ コンカナバリン A (concanavalin A) 存在下、ウェルあたり 0.25 m l の容量で培養した。種々の濃度の試験化合物を添加又は無添加で、細胞培養を行った。24 時間培養後、サイトカイン定量のため培養液を採取し、 -80°C で保存した。培養液中の I L - 2 及び I F N γ の濃度は添付のプロトコールに従って、E I A キット (PerSeptive Diagnostic) で測定した。結果は I C₅₀ で示した。

表 7 1 に示したとおり、本発明の化合物は I L - 2 及び I F N γ の産生を抑制した。

表 7 1

化合物番号 (合成例)	I L - 2 I C ₅₀ (μM)	I F N γ I C ₅₀ (μM)
19	0.24	0.12

試験例 5

ラットアジュバント関節炎に対する効果

5週齢Lewiss系ラット（日本チャールス・リバー）を実験に用いた。アジュバント関節炎（AIA）は0日目にパラフィンオイルに懸濁したMycobacterium butyricum (Difco) を0.5mg尾根部に注射し、誘発させた。後肢容積をアジュバント注射後、経時的に測定した。試験化合物は0.5%HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）に懸濁し、0日目から1日1回、28日間、10mg/kgの用量で経口投与した。28日目における後肢浮腫の抑制率を以下のように計算した。

$$\text{抑制率} = 100 \times \frac{(\text{AIA治療群} - \text{AIAコントロール群})}{(\text{正常コントロール群} - \text{AIAコントロール群})}$$

結果は平均±標準誤差で表し、Student-testで検定した。p値が0.05未満の場合を有意とした。

表72に示したとおり、本発明の化合物は後肢浮腫を有意に抑制した。

表 7 2

化合物番号 (合成例)	浮腫抑制率 (%)
19	72.7 ± 3.3**

** p < 0.01

産業上の利用可能性

本発明に係わる前記一般式〔I〕で示される化合物は、優れたサイトカイン産

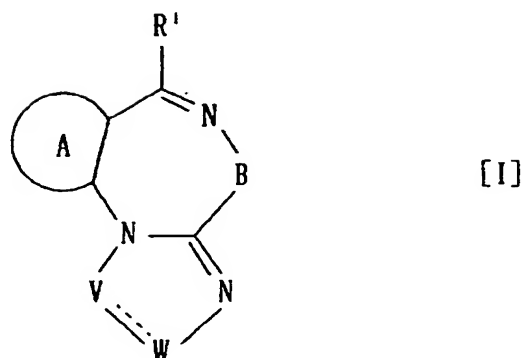
生抑制作用を有し、かつ低毒性である。特に本発明化合物は、優れた抗炎症作用を有する。従って、これらの化合物は、サイトカイン産生抑制薬、特に IL-6、TNF- α 、IL-8、IFN γ 、IL-2 及び GM-CSF の産生抑制薬、抗炎症薬として有用である。本発明のサイトカイン産生抑制薬は、サイトカインが病因・病態形成に関与する疾患に対し予防及び／又は治療の目的で用いることができる。サイトカインが病因・病態形成に関与する疾患としては、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、癌などが挙げられる。具体的には、慢性関節リウマチ及び SLE のような自己免疫疾患、心房内粘液腫、キャッスルマン病、ミエローマ、レンネルト T リンパ腫、メサングウム増殖性腎炎、末期癌及び AIDS で起こる悪液質、ARDS、ウイルス性肝炎のようなウイルス感染症、急性心筋梗塞、痛風、乾癬、喘息、劇症肝炎、悪性腫瘍などが挙げられる。

本発明に係る一般式 [II'] 及び [III'] で示される化合物は、一般式 [I'''] のトリアゼピン化合物を製造するための中間体として有用である。また本発明に係る一般式 [II''] 及び [III''] で示される化合物は、一般式 [I'''''] のトリアゼピン化合物を製造するための中間体として有用である。これらの中間体を用い前記説明の製造法に従って、一般式 [I'''] 及び [I'''''] で示される目的化合物をそれぞれ製造することができる。

本出願は日本で出願された平成 8 年特許願第 1 7 4 2 6 8 号及び平成 9 年特許願第 9 5 2 3 7 号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

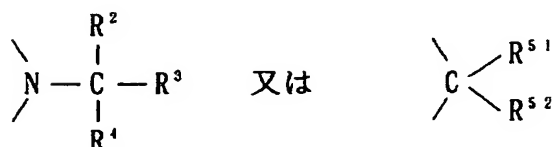
請求の範囲

1. 一般式 [I]



[式中、 R^1 は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

Bは



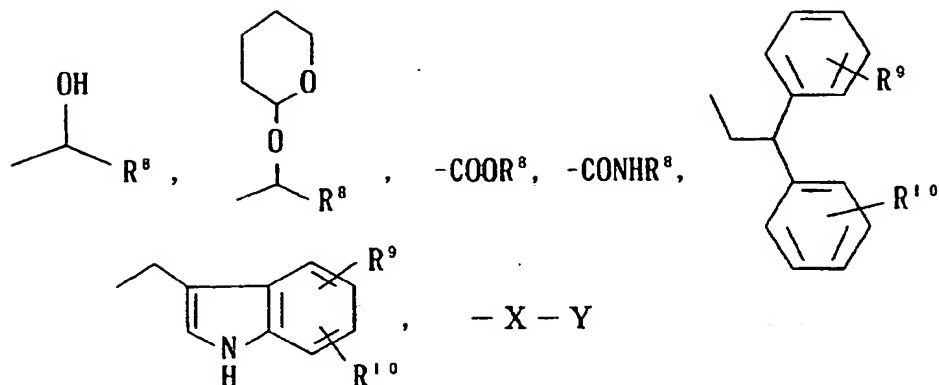
[式中、

R^2 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、

R^4 は水素原子又はハロゲン原子を表すか、

あるいは R^2 と R^4 が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成し、

R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又は式：

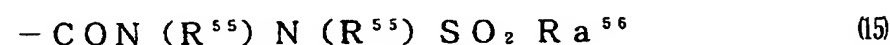
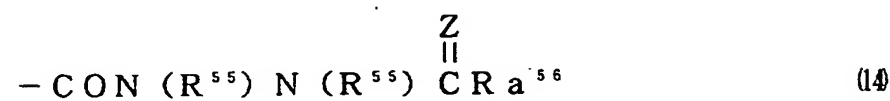
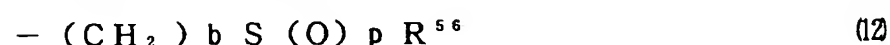
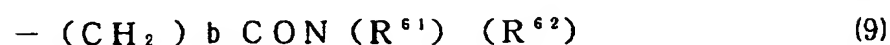
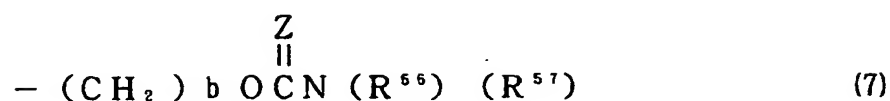


(ここで、 R^5 、 R^6 及び R^7 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基であり、 R^8 は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基であり、 R^{18} は置換されてもよいアリール基であり、 X は

$-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、
 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 又は
 $-CH_2S-$ であり、 Y はハロゲン原子、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 m は 1～4 の整数であり、 n は 1～4 の整数である。) から選ばれる基を表し、

R^{51} は水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基又は式：



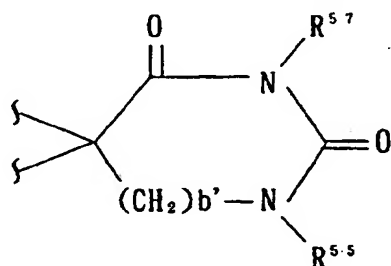


(ここで、 b は0又は1～6の整数であり、 Z は酸素原子又は硫黄原子であり、 R^{53} 、 R^{54} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{55} は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、 R^{56} 、 R^{57} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 $\text{R}^{a^{56}}$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、

置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 R^{58} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 R^{59} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{60} は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 R^{61} 、 R^{62} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、アシル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基であり、 R^{63} は低級アルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基であり、 p は0、1又は2であり、 a は1～6の整数であり、 R^{64} は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基である。)から選ばれる基を表し、

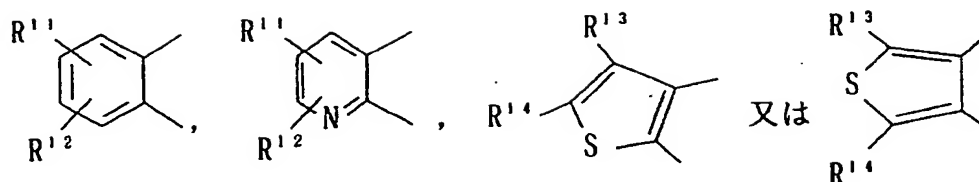
R^{52} は水素原子又は $-COOR^{53}$ を表すか(R^{53} は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基である。)、

あるいは R^{51} と R^{52} が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに式:

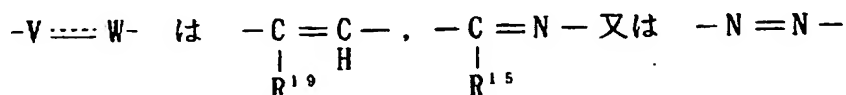


(ここで、 b' は0又は1であり、 R^{55} は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、 R^{57} は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基である。)で表されるスピロ環を形成する基を表す。)を表し;

環Aは次の中から選ばれる環

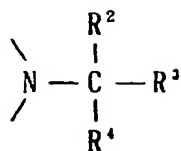


〔ここで、 R^{11} 及び R^{12} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基により置換されてもよい。）、低級アルケニル基、アラルキル基、低級アルキル基で置換されたアラルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基であり、 R^{13} 及び R^{14} は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロアルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、環状アミノ基、水酸基、アシルオキシ基、シアノ基、カルバモイル基、低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、環状アミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、シクロアルキル基又は低級アルキルカルボニル基である。〕を表し；

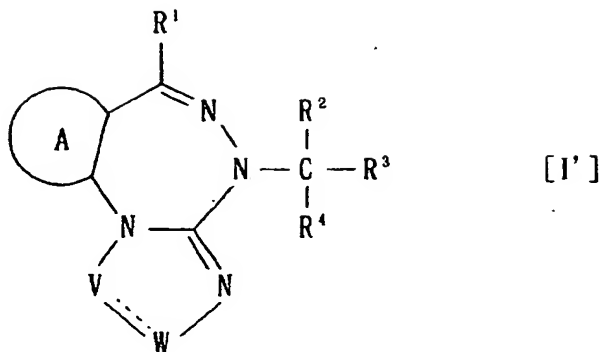


（ここで、 R^{15} は低級アルキル基であり、 R^{19} は水素原子又は低級アルキル基である。）を表す。）により示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するサイトカイン産生抑制薬。

2. 一般式〔I〕においてBが

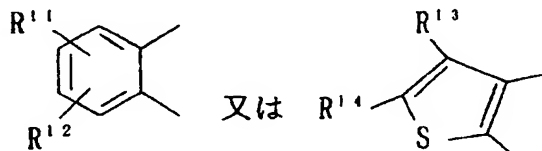


である次の一般式 [I']

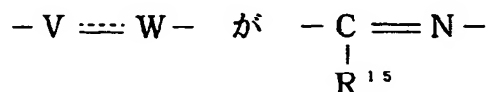


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、V及びWは請求項1に記載の通りである。)により示される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項1記載のサイトカイン産生抑制薬。

3. 一般式 [I'] において環Aが



(R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は請求項1に記載の通りである。)であり、



(R^{15} は低級アルキル基である。)であり、

R^1 が置換されてもよいフェニル基であり、

R^2 及び R^4 がともに水素原子である請求項2記載のサイトカイン産生抑制薬。

4. 6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-メチ

ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-メトキシベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸 tert-ブチルエステル、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10, 10b-ヘキサアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-クロロフェニル)-6-(4-メトキシベンジル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、
4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズ

レン、

6-(4-メトキシベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

6-(4-メトキシベンジル)-2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

2-エチル-6-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

6-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4-(2-クロロフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-フルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(2-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(3-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-(4-クロロベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3-メトキシベンジル)-1-メチル-4

H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4
H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシベンジル)-1-メチ
ル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベ
ンジル)-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(5-アセチル-2-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-
1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3, 4-メチレンジオキシベ
ンジル)-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(2-クロロ-4, 5-メチレンジオキシベンジル)-6-(4-クロロフ
ェニル)-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e]
アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1
-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 5-ジクロロ-4-メトキシベンジル)
-1-メチル-4 H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレ
ン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-メチルベンジル)-4 H
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-メチルベンジル)-4 H
-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-tert-ブチルベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-1-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-2-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-ベンジル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-フェニルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-クロロフェノキシメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(インドール-3-イル)エチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3, 5-ジメチルイソオキサ

ゾール-4-イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ
[e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェネチル-4H-2, 3, 4,
5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェニルプロピル)-4
H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 3-ジフェニルプロピル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピルメチル-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-シクロヘキシルメチル-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-シクロヘキシルエチル)-1-メチル
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェニル-2-プロペニ
ル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-アリル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5,
10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-メチル-2-プロペニル)
-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2-クロロ-2-プロペニル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(2-ブロモ-2-プロペニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチ
ル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 3-ジクロロ-2-プロペニル)-1
-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-1

ーメチルー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
4-ベンジルオキシメチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(3-フェノキシプロピル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 3-ジクロロ-2-プロペニル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-3-メチルベンジル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルベンジ
ル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-
ー2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イルメチ
ル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]ア
ズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1-
ーメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 5-ジニトロベンジル)-1-メチル-
ー4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-

4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2, 3,
4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-2, 3,
4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1, 9-ジメチル-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3,
4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(4-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3,
4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-8-ニトロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)-
4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
4-(3-シアノベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-
2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-
イルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレ
ン、
8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-

イルメチル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - [6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 4 - イルメチル] 安息香酸 メチルエステル、

6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - シアノベンジル) - 1, 9 - ジメチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 6 - フェニル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

4 - [6 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 4 - イルメチル] 安息香酸、

4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン、

4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン、

4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - シアノベンジル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン、

4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] アズレン、

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e]

アズレン、

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]

アズレン、

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

6-(4-シアノベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

6-(4-クロロベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2, 3, 9-トリメチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

2-エチル-9-メチル-4-フェニル-6-(ピリジン-4-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン、

4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6-(ピリジン-4

－イルメチル)－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

6－(4－シアノベンジル)－4－(4－メトキシフェニル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズ
レン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(4－フルオロベンジル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズ
レン、

6－(4－クロロベンジル)－4－(4－クロロフェニル)－2, 3, 9－トリ
メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e] アズレ
ン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(3, 4－ジクロロベンジル)－2, 3, 9
－トリメチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

4－(4－クロロフェニル)－6－(3, 4－ジクロロベンジル)－2－エチル
－9－メチル－6H－5, 6, 7, 8, 9a－ペンタアザチエノ [2, 3－e]
アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－(2－ニトロベンジル)－4H
－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－4－エトキシカルボニルメチル－1－メチル－4
H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

[6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4H－2, 3, 4, 5, 10b－
ペンタアザベンゾ [e] アズレン－4－イル] 酢酸、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－フェニルカルバモイルメチル－
4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6－(4－クロロフェニル)－1－メチル－4－(4－メチルフェニルカルバモ
イルメチル)－4H－2, 3, 4, 5, 10b－ペンタアザベンゾ [e] アズレ

ン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシフェニルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ナフタレン-1-イルカルバモイルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルカルバモイルメチル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(シクロヘキシルカルバモイルメチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-n-プロピルカルバモイルメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-プロモアセチル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-メトキシフェニルアミノアセチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-フェニルアミノアセチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルフェニルアミノア

セチル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (3-フルオロフェニルアミノアセチル) -
1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、
6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (2, 5-ジメトキシフェニルアミノアセチル) -
1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-フェニルチオアセチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-フェニルアセチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-フェニルオキザリル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 4-エトキシメチル-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

N- [6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] - N-フェニル-アミン、

4-ベンジルカルバモイル-6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4 - (3-メチルフェニルカルバモイル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-ヒドロキシベンジル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (3, 4-ジヒドロキシベンジル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6 - (4-クロロフェニル) - 4 - (4-エトキシベンジル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)ヒドロキシメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルミルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-(4-アセチルアミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メチルスルホニルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-[4-ビス(メチルスルホニル)アミノベンジル]-6-(4-クロロフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[3-フェニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレ

ン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(2-オキソ-3-フェニルプロピル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、
6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソプロピル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

4-ベンジル-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-3, 4, 5, 10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン、

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキ

シド、

3-[8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-1-チア-5,6,7,8,9a-ペンタアザシクロペント[e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-1-チア-5,6,7,8,9a-ペンタアザシクロペント[e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-1-チア-5,6,7,8,9a-ペンタアザシクロペント[e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド、

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル、

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル、

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル、
6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10,10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン、

[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、

[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸、

4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 t e
r t - ブチルエステル、

4 - [4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 t e
r t - ブチルエステル、

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルカルバミン酸 t e
r t - ブチルエステル、

4 - [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルアミン、

4 - [4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - メチル - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルアミン、

4 - [1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) - 4 H - 2, 3, 4, 5, 10
b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン - 6 - イル] フェニルアミン、

4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 6 - (4 - ニトロフェニル) - 4 H
- 2, 3, 4, 5, 10 b - ペンタアザベンゾ [e] アズレン、

2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 - [4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)
ベンジル] - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ [2, 3 - e] ア
ズレン、

2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 - [4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾー
ル - 5 - イル) ベンジル] - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ
[2, 3 - e] アズレン、及び

2, 9 - ジメチル - 4 - フェニル - 6 - [4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾー
ル - 5 - イル) ベンジル] - 6 H - 5, 6, 7, 8, 9 a - ペンタアザチエノ

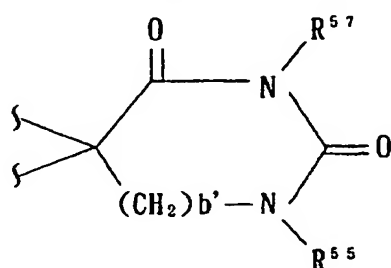
[2, 3 - e] アズレンからなる群より選ばれる化合物又はその製薬上許容され
る塩を有効成分として含有する請求項 2 記載のサイトカイン産生抑制薬。



(b、Z、 R^{55} 、 R^{56} 、 Ra^{56} 、 R^{57} 、 R^{59} 、 R^{61} 及び R^{62} は請求項1に記載の通りである。)から選ばれる基を表し、

R^{52} は水素原子又は $-\text{COOR}^{63}$ を表すか(R^{63} は請求項1に記載の通りである。)、

あるいは R^{51} と R^{52} が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに式:



(b' 、 R^{55} 及び R^{57} は請求項1に記載の通りである。)で表されるスピロ環を形成する基を表す請求項5記載のサイトカイン産生抑制薬。

7. 2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-フェニル-アセトアミド、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-[3'-(2,5-ジメトキシフェニル)-2',4'-ジオキソイミダゾリジン]、

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-スピロ-5'-(3'-フェニル-2',4'-ジオキソイミダゾリジン)、

1-(3-メチルフェニル)-3-[1-メチル-6-(チオフェン-2-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル]ウレア、

1-[6-(4-クロロフェニル)-4-エトキシカルボニル-1-メチル-4

H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -3- (2, 5-ジメトキシフェニル) ウレア、

[6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -カルバミン酸 ベンジルエステル、

1- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] メチル-3- (3-メチルフェニル) ウレア、

1- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -3- (3-ピリジル) ウレア、

1- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -3-シクロヘキシルウレア、

1- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -3- (2, 5-ジメトキシフェニル) ウレア、

N- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] インドール-2-カルボキサミド、

6- (4-クロロフェニル) -4- (インドール-3-イルメチル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン、

2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル] -N-ピリジン-2-イル-アセトアミド、

2- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4 H- [1, 2, 4] トリア

ゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-ピリジン-3-イル-アセトアミド、

2- [6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-N-ピリジン-4-イル-アセトアミド、及び

2- [6- (4-クロロフェニル)-1-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ベンゾジアゼピン-4-イル]-N- (2, 5-ジメトキシフェニル)-アセトアミドからなる群より選ばれる化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項5記載のサイトカイン産生抑制薬。

8. サイトカインがインターロイキン6である請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

9. サイトカインがTNF- α である請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

10. サイトカインがインターロイキン8である請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

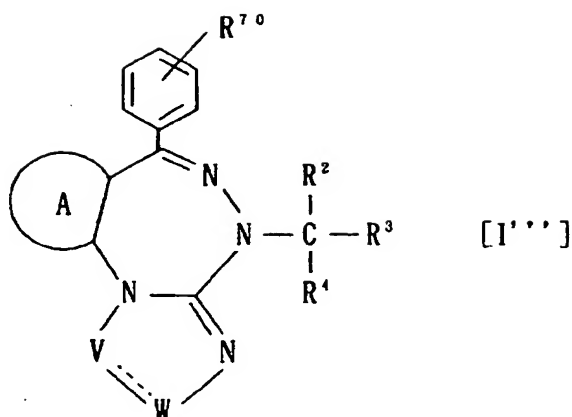
11. サイトカインがインターフェロン γ である請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

12. サイトカインがインターロイキン2である請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

13. サイトカインがGM-CSFである請求項1~7のいずれかに記載のサイトカイン産生抑制薬。

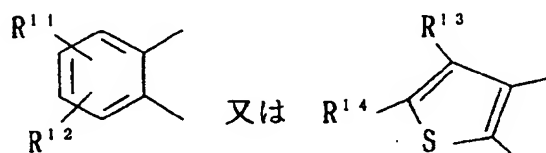
14. 請求項1~7のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する抗炎症薬。

15. 一般式 [I''']

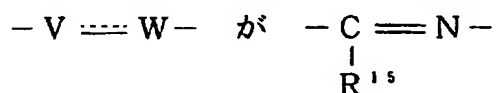


〔式中、 R^{70} は $-\text{COOR}^{71}$ （ここで R^{71} は水素原子又は低級アルキル基である。）又は $-\text{NHCOOR}^{72}$ （ここで R^{72} は低級アルキル基である。）であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、環A、V及びWは請求項1に記載の通りである。〕により示されるトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

16. 一般式 [I'''] において環Aが



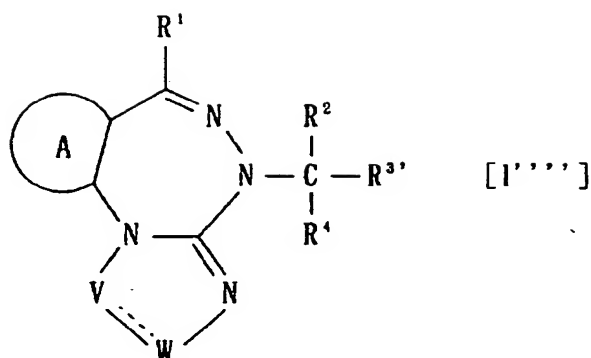
（式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は請求項1に記載の通りである。）であり、



（式中、 R^{15} は低級アルキル基である。）であり、

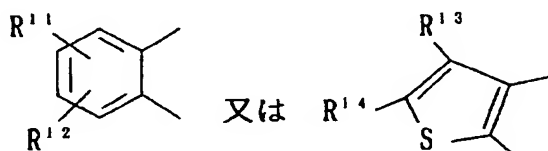
R^2 及び R^4 がともに水素原子である請求項15記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

17. 一般式 [I''']

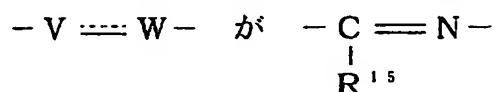


(式中、 $R^{3'}$ は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、環A、V及びWは請求項1に記載の通りである。)により示されるトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

18. 一般式 [I'''] において環Aが



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は請求項1に記載の通りである。)であり、



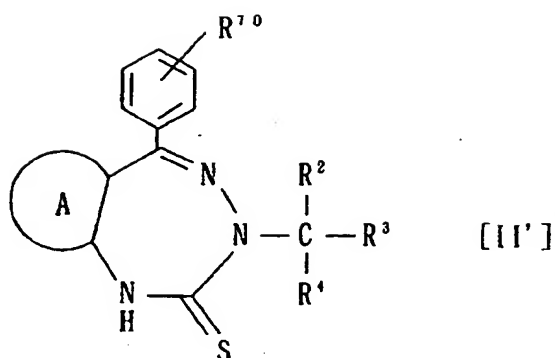
(式中、 R^{15} は低級アルキル基である。)であり、

R^2 及び R^4 がともに水素原子である請求項17記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩。

19. 請求項15又は16に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

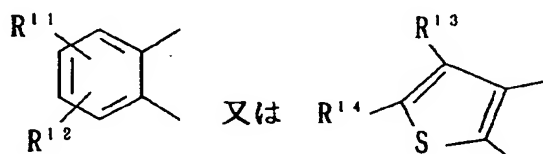
20. 請求項17又は18に記載のトリアゼピン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

21. 一般式 [II']



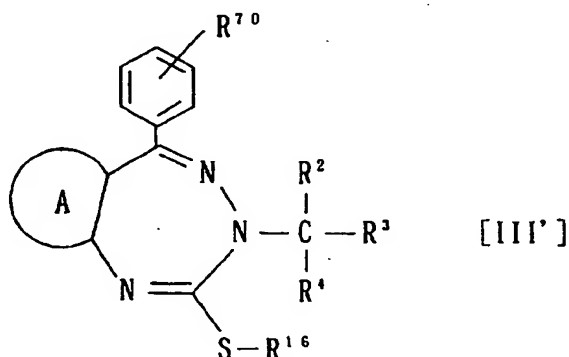
〔式中、 R^{70} は $-\text{COOR}^{71}$ （ここで R^{71} は水素原子又は低級アルキル基である。）又は $-\text{NHCOOR}^{72}$ （ここで R^{72} は低級アルキル基である。）であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び環Aは請求項1に記載の通りである。〕により示されるトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

2.2. 環Aが



（式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は請求項1に記載の通りである。）であり、 R^2 及び R^4 がともに水素原子である請求項21記載のトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

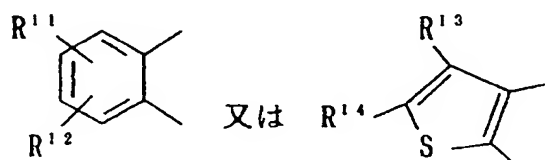
2.3. 一般式 [III']



〔式中、 R^{16} は低級アルキル基であり、 R^{70} は $-\text{COOR}^{71}$ （ここで R^{71} は水素原子又は低級アルキル基である。）又は

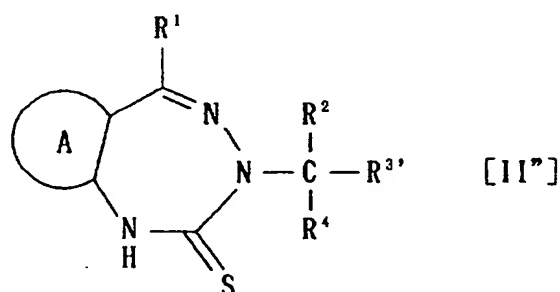
-NHCOOR¹²（ここでR¹²は低級アルキル基である。）であり、
R²、R³、R⁴及び環Aは請求項1に記載の通りである。）により示されるアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

24. 環Aが



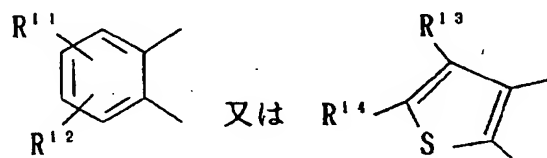
（式中、R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴は請求項1に記載の通りである。）であり、
R²及びR⁴がともに水素原子である請求項23記載のアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

25. 一般式 [II"]



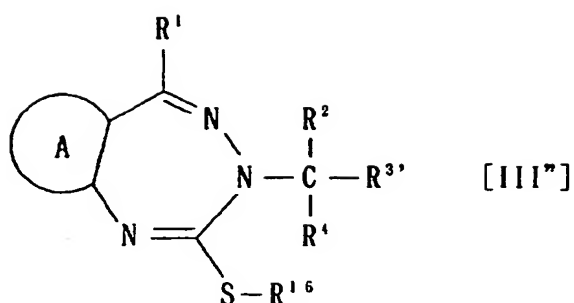
（式中、R^{3'}は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、
R¹、R²、R⁴及び環Aは請求項1に記載の通りである。）により示されるトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

26. 環Aが



（式中、R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴は請求項1に記載の通りである。）であり、
R²及びR⁴がともに水素原子である請求項25記載のトリアゼピンチオン化合物又はその塩。

27. 一般式 [III"]

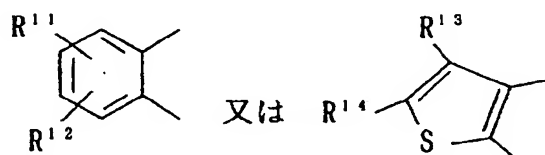


(式中、R^{3'} は、ピリジン-1-オキシド基、又はテトラゾリル基若しくはアルキルテトラゾリル基で置換されたフェニル基であり、

R¹⁶ は低級アルキル基であり、

R¹、R²、R⁴ 及び環Aは請求項1に記載の通りである。) により示されるアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

28. 環Aが



(式中、R¹¹、R¹²、R¹³ 及びR¹⁴ は請求項1に記載の通りである。) であり、R² 及びR⁴ がともに水素原子である請求項27記載のアルキルチオトリアゼピン化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D487/04, 487/14, 495/12, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D487/04, 487/14, 495/12, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	International Journal of Immunopharmacology, Vol. 14, No. 2, pp. 227-237, 1992, M.P. Chang et al.	1-5, 7, 12
A	"Mechanism of Immunosuppressive Effect of Alprazolam: Alprazolam Suppresses T-Cell Proliferation by Selectively Inhibiting the Production of IL2 but not Acquisition of IL2 Receptor"	6, 8-11, 13
X	JP, 51-115498, A (The Upjohn Co.), October 12, 1976 (12. 10. 76), Page 10, upper right column & DE, 2601400, A & FR, 2297622, A & GB, 1489980, A	14
X	US, 4144233, A (The Dow Chemical Co., Midland, Mich.), March 13, 1979 (13. 03. 79) & US, 4163104, A & US, 4189588, A	15 - 28
X	WO, 96/16062, A (Japan Tobacco Inc.), May 30, 1996 (30. 05. 96)	15 - 28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 9, 1997 (09. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 24, 1997 (24. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02016

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& JP, 08-225546, A	1 - 14

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02016

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D487/04, 487/14, 495/12, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D487/04, 487/14, 495/12, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	International Journal of Immunopharmacology, Vol. 14, No. 2, pp. 227-237, 1992 M.P.Chang et al.	1-5, 7, 12
A	"MECHANISM OF IMMUNOSUPPRESSIVE EFFECT OF ALPRAZOLAM: ALPRAZOLAM SUPPRESSES T-CELL PROLIFERATION BY SELECTIVELY INHIBITING THE PRODUCTION OF IL2 BUT NOT ACQUISITION OF IL2 RECEPTOR"	6, 8-11, 13
X	J P, 51-115498, A (ジ アップジョン カンパニー) 12. 10月, 1976 (12. 10. 76) 第10頁 右上欄 &DE, 2601400, A&FR, 2297622, A &GB, 1489980, A	14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.09.97

国際調査報告の発送日

24.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C

9271

電話番号 03-3581-1101 内線 6853

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4144233, A (The Dow Chemical Company, Midland, Mich.) 13. 3月. 1979 (13. 03. 79) &US, 4163104, A&US, 4189588, A	15-28
X	WO, 96/16062, A (日本たばこ株式会社) 30. 5月. 1996 (30. 05. 96)	15-28
A	&JP, 08-225546, A	1-14